

(11) Número de Publicação: **PT 2547679 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/10 (2015.01) **C07D 519/00** (2015.01)
A61K 31/4747 (2015.01) **A61P 3/04**
(2015.01)
A61P 3/10 (2015.01) **A61K 45/06** (2015.01)
A61K 31/435 (2015.01) **A61K 31/497** (2015.01)
A61K 31/506 (2015.01) **A61K 31/53** (2015.01)
C07D 491/56 (2015.01) **C07D 513/04** (2015.01)

(22) Data de pedido: **2011.03.11**

(30) Prioridade(s): **2010.03.19 US 315522 P**
2011.02.18 US 444401 P

(43) Data de publicação do pedido: **2013.01.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.11.04**
018/2016

(73) Titular(es):

PFIZER INC
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017
US

(72) Inventor(es):

SAMIT KUMAR BHATTACHARYA **US**
KIMBERLY O'KEEFE CAMERON **US**
DILINIE PRASADHINI FERNANDO **US**
DANIEL WEI-SHUNG KUNG **US**
ALLYN TIMOTHY LONDREGAN **US**

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 2,3-DI-HIDRO-1H-INDENO-1-IL-2,7-DIAZASPIRO[3.6]NONANO E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS OU AGONISTAS INVERSOS DO RECEPTOR DE GRELINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO DE FÓRMULA ESTRUTURAL (I) OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, EM QUE OS SÍMBOLOS R1, R2, RA, L, Z, Z1 E Z2 POSSUEM OS SIGNIFICADOS AQUI DEFINIDOS, QUE ACTUAM COMO ANTAGONISTAS OU AGONISTAS INVERSOS DE GRELINA; SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS, DISTÚRBIOS OU PATOLOGIAS MEDIADAS PELO ANTAGONISMO DO RECEPTOR DE GRELINA.

RESUMO**"DERIVADOS DE 2,3-DI-HIDRO-1H-INDENO-1-IL-2,7-DIAZASPIRO[3.6]NONANO E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS OU AGONISTAS INVERSOS DO RECEPTOR DE GRELINA"**

A presente invenção proporciona um composto de fórmula estrutural (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que os símbolos R^1 , R^2 , R_a , L , Z , Z^1 e Z^2 possuem os significados aqui definidos, que actuam como antagonistas ou agonistas inversos de grelina; suas composições farmacêuticas e métodos para o tratamento de doenças, distúrbios ou patologias mediadas pelo antagonismo do receptor de grelina.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 2,3-DI-HIDRO-1H-INDENO-1-IL-2,7-DIAZASPIRO[3.6]NONANO E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS OU AGONISTAS INVERSOS DO RECEPTOR DE GRELINA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a derivados de 2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-2,7-diazaspiro[3.5]nonano, bem como a suas composições farmacêuticas e utilizações como agonistas inversos ou antagonistas do receptor de grelina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A *Diabetes mellitus* é uma patologia na qual o corpo não produz insulina suficiente ou não responde adequadamente a insulina, uma hormona produzida no pâncreas. Existem 2 tipos principais de diabetes. A diabetes de tipo 1 consiste naquela em que o corpo não produz insulina, a qual apenas 5% a 10% de pessoas com diabetes sofrem de diabetes de tipo 1. 23,6 milhões de crianças e adultos nos Estados Unidos sofrem de diabetes de tipo 2 (T2D; www.diabetes.org). Na T2D, o corpo não produz insulina suficiente ou as células no corpo não respondem a insulina provocando níveis elevados de açúcar no sangue. Sobre as mulheres grávidas que nunca tiveram antes diabetes mas que apresentam níveis elevados de glicose no sangue é dito que apresentam diabetes gestacionais. A diabetes gestacional afecta cerca de 4% de todas as mulheres grávidas e pode preceder o desenvolvimento de T2D. Estudos demonstraram que um aumento na gordura abdominal está associado a intolerância à glicose. Um índice de massa

corporal superior a 40 tem vindo a ser associado a uma probabilidade superior de desenvolver diabetes. A T2D e a obesidade constituem as principais prioridades de saúde pública devido à sua prevalência e incidência em todo o país e devido às suas implicações no estado de saúde a longo prazo. A seguir, é apresentada uma citação completa das referências citadas.

A patofisiologia subjacente associada à obesidade e à diabetes tem vindo a ser relacionada com a hormona grelina que ocorre naturalmente. A grelina é um péptido acilado de 28 aminoácidos que, em 1999, foi descoberto ser um ligando endógeno do receptor de secretagogos da hormona de crescimento (GHS-R; Kojima *et al.*, 1999). O grupo *n*-octanoílo na serina 3 de grelina é essencial para a ligação e o funcionamento de GHS-, ao passo que a grelina des-acilo não acilada, não activa o GHS-R (Kojima *et al.*, 1999; 2001; Boglio *et al.*, 2003b). a grelina é predominantemente expressa em células especializadas localizadas na mucosa gástrica oxíntica que proporciona a fonte principal de grelina em circulação (Date *et al.*, 2000; Ariyasu *et al.*, 2001; Dornonville de la Cour *et al.*, 2001; Rindi *et al.*, 2002). Além disso, as células épsilon produtoras de grelina foram identificadas no pâncreas em desenvolvimento e no pâncreas de humanos adultos (Wierup *et al.*, 2002; Andralojc *et al.*, 2009) e, num menor grau, no intestino, rins, sistema imunitário, placenta, testículos, pituitária, pulmões e hipotálamo (Kojima *et al.*, 1999; Hosoda *et al.*, 2000; Date *et al.*, 2000; Mori *et al.*, 2000; Gualillo *et al.*, 2001; Tanaka *et al.*, 2001; Date *et al.*, 2002; Gnanapavan *et al.*, 2002; Hattori *et al.*, 2001; Lu *et al.*, 2002; Mucciolo *et al.*, 2002; Sakata *et al.*, 2002; Tena-

Sempere *et al.*, 2002; Volante *et al.*, 2002 a,b; Mondal *et al.*, 2005).

Até à data, a grelina é a única hormona de fome identificada. O aumento pré-prandial e a queda pós-prandial nos níveis de grelina no plasma suportam a hipótese da grelina desempenhar um papel fisiológico no início da refeição nos seres humanos (Cummings *et al.*, 2001). O padrão basal e pulsátil de grelina é inibido em sujeitos obesos após cirurgia de derivação gástrica (Cummings *et al.*, 2002; Roth *et al.*, 2008). A grelina acilada endógena foi registada como sendo elevada em T2D obesa (Rodríguez *et al.*, 2009) e estes níveis têm uma correlação inversa com a sensibilidade à insulina (Barazzoni *et al.*, 2007). Diversos estudos genéticos humanos demonstraram uma associação entre os polimorfismos de grelina e o índice de massa corporal ou outros fenótipos associadas à obesidade (Chung *et al.*, 2009; Tang *et al.*, 2008; Robitaille *et al.*, 2007; Ando *et al.*, 2007; Korbonits *et al.*, 2002; Ukkola *et al.*, 2002; Kilpelainen *et al.*, 2008). Alguns estudos demonstraram também uma associação de uma variante de grelina com T2D (Mager *et al.*, 2006; Poykko *et al.*, 2003). Para além da própria grelina, os dados genéticos humanos também suportam o papel de GHS-R em doenças metabólicas. Recentemente, demonstrou-se que o genótipo A/A (rs2922126) no promotor está ligado à síndrome metabólica, ao aumento da circunferência da cintura e ao aumento da glicose no plasma em jejum nas mulheres. O genótipo A/A (rs509030) no intrão também foi associado a um nível inferior de lipoproteínas de elevada densidade no plasma em mulheres. Estes dados sugerem que os polimorfismos no GHS-R podem constituir um factor de risco

genético para a síndrome metabólica em mulheres (Li *et al.*, 2008).

A supressão de grelina em murganhos ob/ob aumenta a secreção de insulina em resposta a um estímulo de glicose (Sun *et al.*, 2006). Pelo contrário, um modelo de murganho de sobre-expressão de grelina apresenta uma diminuição na secreção de insulina em resposta a um estímulo de glicose (Iwakura *et al.*, 2009). Estes dados suportam a hipótese da grelina endógena poder provocar intolerância à glicose.

A grelina exógena também aumenta a glicose no sangue e diminui os níveis de insulina em seres humanos e roedores (Broglia *et al.*, 2001, 2002, 2003a,b; Arosia *et al.*, 2003; Broglia *et al.*, 2004; Sun *et al.*, 2006; Dezaki *et al.*, 2004). A hiperglicemia induzida por grelina é abolida pelo antagonista do péptido GHS-R [D-Lys³]-GHRP-6 (Dezaki *et al.*, 2004). Além disso, a infusão de grelina em roedores e em seres humanos inibe a secreção de insulina estimulada por glicose *in vivo* (Reimer *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2007; Tong *et al.*, 2009).

Os efeitos de grelina sobre a secreção de insulina estão directamente nas ilhotas pancreáticas visto que muitos autores confirmaram que o GHS-R está presente nas ilhotas pancreáticas (Date *et al.*, 2002; Gnanapavan *et al.*, 2002; Volante *et al.*, 2002a; Wierup *et al.*, 2004; Wierup & Sunder, 2005; Kageyama *et al.*, 2005). A grelina exógena também diminui a libertação de insulina induzida por glicose em ilhotas de ratos e de murganhos e no pâncreas perfundido de ratos (Egido *et al.*, 2002; Colombo *et al.*, 2003; Reimer *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2004; Dezaki *et al.*, 2006). Dezaki *et al.* (2004; 2006; 2007; 2008) proporcionaram a primeira evidência para suportar a

hipótese de que a grelina endógena em ilhotas de roedores actua directamente sobre as células β para inibir a insulina induzida por glicose, visto que o antagonista de péptido GHS-R e a grelina anti-soro aumentaram no cálcio intracelular em resposta à glicose. Além do mais, a libertação de insulina induzida por glicose a partir de ilhotas isoladas de murganhos com grelina desactivada é muito superior do que a de tipo selvagem. O efeito inibitório de grelina sobre as alterações induzidas por glicose no cálcio intracelular é abolido pela toxina de tosse convulsa, que é um inibidor dos subtipos $G_{i/o}$ de proteínas de ligação a GTP.

Foi descrito que os antagonistas do péptido GHS-R reduzem a glicose no sangue em jejum em murganhos (Asakawa *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2004). Mais recentemente, um antagonista não peptídico de molécula pequena foi apresentado para melhorar a tolerância a glicose em ratos por estímulo da libertação de insulina sem hipoglicemia (Elser *et al.*, 2007).

Para além de modular a secreção de insulina e a tolerância a glicose, a grelina exógena tem demonstrado modular a sensibilidade à insulina. A infusão intravenosa de grelina no homem aumenta a glicose no plasma, aumenta os ácidos gordos livres e reduz as taxas de remoção de glicose compatíveis com uma deficiência na sensibilidade à insulina (Gauna *et al.*, 2004; Lucidi *et al.*, 2005; Damjanovic *et al.*, 2006; Vestergaard *et al.*, 2007; 2008a, b).

Os efeitos de grelina são mediados pelo GHS-R conforme Longo *et al.*, (2008) que descreveram que a perda do receptor de grelina em murganhos melhora a sensibilidade a insulina. Os murganhos com GHS-R desactivado alimentados

com uma dieta com elevado teor em gorduras apresentaram diversas medidas de sensibilidade a insulina superior, incluindo: nível inferior de glicose no sangue em jejum e de insulina no plasma, %HbA1c inferior, níveis inferiores de insulina durante testes de tolerância a glicose e desempenho melhorado em estudos de *clamp* hiperinsulinémico-euglicémico e hiperglicémico. Os murganhos desactivados alimentados com uma dieta com teor elevado em gordura também não desenvolveram esteatose hepática e apresentaram um colesterol total inferior, em comparação com os controlos. Além do mais, a desactivação apresentou uma taxa de secreção de triglicéridos intestinal inferior de lípidos dietéticos.

Sabe-se que a grelina faz aumentar a ingestão de alimentos em roedores (ver Chen *et al.*, 2009). Para além de dados pré-clínicos, a administração aguda de grelina exógena tem demonstrado estimular a ingestão de alimentos em seres humanos (Wren *et al.*, 2001; Druce *et al.*, 2005; Huda *et al.*, 2009). Diversas evidências suportam o papel de grelina endógena no controlo da ingestão de alimentos. Os anticorpos anti-grelina e a desactivação de GHS-R suprime a ingestão de alimentos em ratos (Nakazato *et al.*, 2001, Shuto *et al.*, 2002). Tanto murganhos com desactivação de grelina como murganhos com GHS-R nulo têm sido descritos por grupos separados (Zigman *et al.*, 2005; Wortley *et al.*, 2005). Os murganhos com GHS-R nulo são mais magros do que os de tipo selvagem quando alimentados com ração normal e são resistentes a obesidade induzida por dieta com teor elevado em gordura. Os murganhos com desactivação de grelina também apresentam um quociente respiratório reduzido, o que sugere

que a grelina pode actuar como sensor de nutrientes e a sua ausência pode promover uma utilização aumentada de gordura.

As seguintes referências foram citadas anteriormente:

Andralojc, K. M., Mercalli A., Nowak, K. W., Albarello, L., Calcagno, R., Luzi, L., *et al.* (2009); Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas; *Diabetologia* 52, 486-493.

Ando, T., Ichimaru, Y., Konjiki, F., Shoji, M & Komaki, G. (2007); Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women; *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 25-32.

Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., *et al.* (2001); Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4753-4758.

Arosia, M., Ronchi, C.L., Gebbia, C., Cappiello, V., Beck-Peccoz, P.B., & Peracchi, M. (2003); Stimulatory Effects of Ghrelin on Circulating Somatostatin and Pancreatic Polypeptide Levels; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 701-704.

Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Katsuura, G., Fujimiya, M., Fujino, M. A., *et al.* (2003); Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice; *Gut* 52, 947-952.

Barazzoni, R., Zanetti, M., Ferreira, C., Vinci, P., Pirulli, A., Mucci, M. *et al.* (2007); Relationships between Desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in metabolic syndrome; *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 92, 3935-3940.

Broglia, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., *et al.* (2001); Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5083-5086.

Broglia, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Grottoli, S., *et al.* (2002); Endocrine activities of cortistatin-14 and its interaction with GHRH and ghrelin in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3783-3790.

Broglia, F., Benso, A., Castiglioni, C., Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., *et al.* (2003a); The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1537-1542.

Broglia, F., Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Filtri, L., *et al.* (2003b); Nonacylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans; *J. Endocrinol. Invest.* 26, 192-196.

Broglia, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, M., Papotti, M., *et al.* (2004); Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3062-3065.

Chen, C.Y., Asakawa, A., Fujimiya, M, Lee, S.D. & Inui A. (2009); Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility; *Pharm. Rev.* 61: 430-481.

Chung, W.K., Patki, A., Matsuoka, N., Boyer, B.B., Liu, N., Musani, S.K., *et al.* (2009); Analysis of 30 genes (355 SNPs) related to energy homeostasis for association

with adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo populations; *Hum. Hered.* 67, 193-205.

Colombo, M., Gregersen, S., Xiao, J., & Hermansen, K. (2003); Effects of ghrelin and other neuropeptides (CART, MCH, orexin A and B, and GLP-1) on the release of insulin from isolated rat islets; *Pancreas* 27, 161-166.

Cummings, Purnell, Frayo, Schmidova, Wisse & Weigle. (2001); A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50, 1714-1719.

Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., et al. (2002); Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 346, 1623-1630.

Damjanovic, S.S., Lalic, N.M., Pesko, P.M., Petakov, M.S., Jotic, A., Miljic, D., et al. (2006). Acute effects of ghrelin on insulin secretion and glucose disposal rate in gastrectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2574-2581.

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., et al. (2000); Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans; *Endocrinology* 141, 4255-4261.

Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M. S., Hosoda, H., et al. (2002). Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion; *Diabetes* 51, 124-129.

Dezaki, K., Hosoda, H., Kakei, M., Hashiguchi, S., Watanabe, M., Kangawa, K., et al. (2004); Endogenous

ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in β -cells: implication in the glycemic control in rodents; *Diabetes*; 53, 3142-3151.

Dezaki, K., Sone, H., Koizumi, M., Nakata, M., Kakei, M., Nagai, H., et al. (2006); Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes* 55, 3486-3493.

Dezaki, K., Kakei, M., & Yada, T. (2007); Ghrelin uses $\text{G}\alpha_{i2}$ and activates Kv channels to attenuate glucose-induced Ca^{2+} signaling and insulin release in islet β -cells: novel signal transduction of ghrelin; *Diabetes* 56, 2319-2327.

Dezaki, Sone & Yada (2008); Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis; *Pharmacology & Therapeutics* 118, 239-249.

Dornonville de la Cour, C., Björkqvist, M., Sandvik, A.K., Bakke, I., Zhao, C.M., Chen, D. & Håkanson, R. (2001); A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Reg. Pept.* 99, 141-150.

Druce, M.R., Wren, A.M., Park, A.J., Milton, J.E., Patterson, M., Frost, G. et al. (2005); Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects; *Int. J. Obes.* 29, 1130-1136.

Egido, E. M., Rodriguez-Gallardo, J., Silvestre, R. A., & Marco, J. (2002). Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion; *Eur. J. Endocrinol.* 146, 241-244.

Esler, W. P., Rudolph, J., Claus, T. H., Tang, W., Barucci, N., Brown, S. E., et al. (2007). Small molecule

ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology* 148, 5175-5185.

Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S. A., Morris, D. G., McGee, P., Fairclough, P., *et al.* (2002); The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2988-2991.

Gualillo, O., Caminos, J., Blanco, M., Garcia-Caballero, T., Kojima, M., Kangawa, K., *et al.* (2001); Ghrelin, a novel placental-derived hormone; *Endocrinology* 142, 788-794.

Gauna, C., Meyler, F.M., Janssen, J.A., Delhanty, P.J., Abribat, T., van koetsveld, P., *et al.* (2004); Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5035-5042.

Hattori, N., Saito, T., Yagyu, T., Jiang, B. H., Kitagawa, K., & Inagaki, C. (2001); GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4284-4291.

Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2000); Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 279, 909-913.

Huda, M.S.B., Dovey, T., Wong, S.P., English, P.J., Halford, J., McCulloch, P., *et al.* (2009). Ghrelin restores 'lean-type' hunger and energy expenditure profiles in

morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects; *Int. J. Obesity* 33, 317-325.

Iwakura, H., Ariyasu, H., Li, Y., Kanamoto, N., Bando, M., Yamada, G., Hosoda, H., *et al.* (2009); A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, 802-811.

Kilpelainen, T.O., Lakka, T.A., Laaksonen, D.E., Mager, U., Salopuro, T., Kubaszek, A., *et al.* (2008); Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: the Finnish Diabetes Prevention Study; *Metabolism* 57, 428-436.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999); Ghrelin is a growth-hormone-releasing peptide from stomach; *Nature* 402, 656-660.

Korbonits, M., Gueorguiev, M., O'Grady, E., Lecoer, C., Swan, D.C., Mein, C.A., *et al.* (2002); A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4005-4008.

Li, W.J., Zhen, Y.S., Sun, K., Xue, H., song, X.D., Wang, Y.B., Fan, X.H., Han, Y.F. & Hui, R.T. (2008); Ghrelin receptor gene polymorphisms are associated with female metabolic syndrome in Chinese population; *Chin. Med. J.* 121, 1666-1669.

Longo, K.A., Charoenthongtrakul, S., Giuliana, D.J., Govek, E.K., McDonagh, T., Qi, T., *et al.* (2008); Improved

insulin sensitivity and metabolic flexibility in ghrelin receptor knockout mice. *Reg Peptides* 150, 55-61.

Lu, S., Guan, J.L., Wang, Q.P., Uehara, K., Yamada, S., Goto, N., *et al.* (2002). Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Lett.* 321, 157-160.

Lucidi, P., Murdolo, G., Di Loreto, C., Parlanti, N., De Cicco, A., Fatone, C. (2005); Metabolic and endocrine effects of physiological increments in plasma ghrelin concentrations. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 15, 410-417.

Mager, U., Kolehmainen, M., Lindström, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T. & Hämäläinen H., *et al.* (2006); Association of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene with the risk of Type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study; *Diabet Med.* 23(6): 685-689.

Mondal, M.E, Date, Y., Yamaguchi, H., Toshinai, K., Tsuruta, T., Kangawa, K. & Nakazato, M. (2005); Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept* 126, 55-59.

Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K., *et al.* (2000); Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin; *FEBS Lett.* 486, 213-216.

Muccioli, G., Tschop, M., Papotti, M., Deghenghi, R., Heiman, M., & Ghigo, E. (2002); Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 440, 235-254.

Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., *et al.* (2001); A role for ghrelin in the central regulation of feeding; *Nature* 409, 194-198.

Poykko, S., Ukkola, O., Kauma, H., Savolainen, M.J. & Kesäniemi, Y.A. *et al.* (2003); Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects; *Diabetologia*; 46, 455-458.

Reimer, M.K., Pacini, G., & Ahrén, B. (2003); Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse; *Endocrinology*; 144, 916-921.

Rindi, G., Necchi, V., Savio, A., Torsello, A., Zoli, M., Locatelli, V., Raimondo, F., Cocchi, D. & Solcia E. (2002); Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: study in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 117, 511-519.

Robitaille, J., Pérusse, L., Bouchard, C. & Vohl, M.C. (2007); Genes, fat intake, and cardiovascular disease risk factors in the Quebec Family Study; *Obesity* 15, 2336-2347.

Rodríguez, A., Gómez-Ambrosi, J., Catalán, Gil, M.J., Becerril, S., Sáinz, N., Silva, C. *et al.*, (2009); Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int. J. Obes.* 33, 541-552.

Roth, C.L., Reinehr, T., Schernthaner, g.H., Kopp, H.P., Kriwanek, S & Schernthaner, G. (2008); Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery; *Obes. Surg.*; 19, 29-35.

Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K., & Sakai, T. (2002); Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*; 23, 531-536.

Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., Kuriyama, H., Ohata, H., Tamura, H., *et al.* (2002). Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity; *J. Clin. Invest.*; 109, 1429-1436.

Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P.K., Chan, L., & Smith, R.G. (2006); Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice; *Cell Metab.*; 3, 379-386.

Tanaka, M., Hayashida, Y., Nakao, N., Nakai, N., & Nakashima, K. (2001). Testis specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse; *Biochim Biophys Acta*; 1522, 62-65.

Tang, N.P., Wang, L.S., Yang, L., Gu, H.J., Zhu, H.J., Zhou, B., *et al.* (2008); Preproghrelin Leu72Met polymorphism in Chinese subjects with coronary artery disease and controls; *Clin. Chim Acta*; 387, 42-47.

Tena-Sempere, M., Barreiro, M. L., Gonzalez, L. C., Gaytan, F., Zhang, F. P., Caminos, J.E., *et al.* (2002); Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis; *Endocrinology*; 143, 717-725.

Tong, J., Prigeon, R.L., Salehi, M., Davis, H.W., Kahn, S.E., Cummings, D.E., *et al.* (2009); Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion in healthy volunteers. (ADA conference).

Ukkola, O., Ravussin, E., Jacobson, P., Pérusse, L., Rankinen, T., Tschöp, M., *et al.* (2002); Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies; *Obes. Res.*; 10, 782-791.

Vestergaard, E.T., Hansen, T.K., Gormsen, L.C., Jakobsen, P., Moller, N., Christiansen, J.S., *et al.*,

(2007); Clinical pharmacokinetics and metabolic effects; Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 292, E1829-E1836.

Vestergaard, E.T., Djurhuus, C.B., Gjedsted, J., Nielsen, S., Møller, N., Holst, J.J., *et al.* (2008a); Acute effects of ghrelin administration on glucose and lipid metabolism; J. Clin. Endocrinol. Metabol. 93, 438-444.

Vestergaard, E.T., Gormsen LC, Jessen N, Lund S, Hansen TK, Moller N., *et al.* (2008b); Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling; Diabetes 57, 3205-3210.

Volante, M., Allia, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R., *et al.* (2002a). Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors; J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 1300-1308.

Volante, M., Fulcheri, E., Allia, E., Cerrato, M., Pucci, A., & Papotti, M. (2002b); Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung; J. Histochem. Cytochem. 50, 1013-1021.

Wierup, N., Svensson H., Mulder, H. & Sundler, F (2002); The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas; Regul. Pept. 107, 63-69.

Wierup, N., Yang, S., McEvelly, R.J., Mulder, H., & Sundler, F. (2004). Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells; J. Histochem. Cytochem. 52, 301-310.

Wierup, N., & Sundler, F. (2005); Ultrastructure of islet ghrelin cells in the human fetus; Cell Tissue Res. 319, 423-428.

Wortley, K., del Rincon, J.P., Murray, J.D., Garcia, K., Lida, K., Thorner, M.O., et al. (2005); Absence of ghrelin protects against early-onset obesity; J. Clin. Invest. 115, 3573-3578.

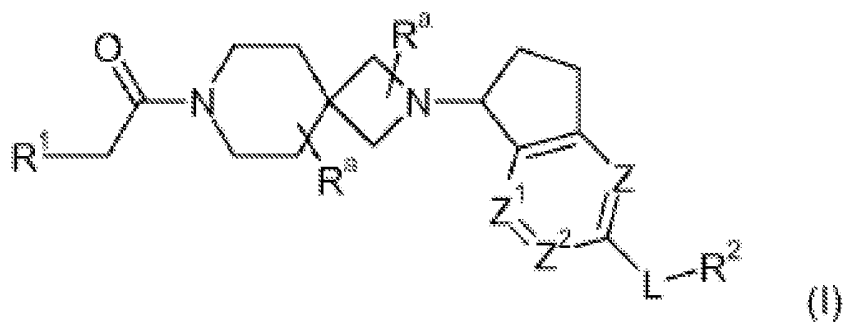
Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., et al. (2001); Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 5992-5995.

Zigman, J.M., Nakano, Y., Coppari R, Balthasar, N., Marcus, J.N., Lee, C.E., et al. (2005); J. Clin Invest 115, 3564-3572.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I) que actuam como agonistas inversos ou antagonistas de grelina e, assim, podem ser utilizados para o tratamento de doenças mediadas por tal antagonismo ou agonismo inverso (v.g., doenças associadas a diabetes de tipo 2 e co-morbididades associadas a diabetes e associadas a obesidade).

Uma variante da presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I)



em que:

o símbolo R^1 representa $-L^1-R^{1'}$, fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido a cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalcenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente fundido são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) substituído com halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) substituído com halo, alquil (C_1-C_3)-S(O)_n-, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_3)-NR^xR^y, -alquil (C_0-C_3)-NR^xC(O)R^y e -alquil (C_0-C_3)-C(O)NR^xR^y;

o símbolo $R^{1'}$ representa fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido com um cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalcenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6

membros facultativamente fundido são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) substituído com halo, alquil(C₁-C₃)-S(O)_n-, cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), -alquil(C₀-C₃)-NR^xR^y, -alquil(C₀-C₃)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C₀-C₃)-C(O)NR^xR^y;

o símbolo L¹ representa O, S, NH, N-alquilo(C₁-C₃) ou alquilenó(C₁-C₃);

o símbolo R^a, em cada ocorrência, representa um grupo seleccionado de um modo independente entre hidrogénio, alquilo(C₁-C₃) e halogénio;

cada um dos símbolos Z, Z¹ e Z² representa, de um modo independente, N ou CH facultativamente substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃) ou alquilo(C₁-C₃);

o símbolo L representa uma ligação directa, O, S, NH, N-alquilo(C₁-C₃) ou alquilenó(C₁-C₃);

o símbolo R² representa hidrogénio, halo, ciano, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles seleccionado independentemente entre N, O ou S, ou heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles seleccionado independentemente entre N, O ou S, em que os referidos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heteroarilo com 5 a 6 membros são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados independentemente entre o conjunto constituído por halo, hidroxí, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)

substituído com halo, alquil(C₁-C₃)-S(O)_n-, cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), -alquil(C₀-C₃)-NR^xR^y, -alquil(C₀-C₃)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C₀-C₃)-C(O)NR^xR^y; desde que quando o símbolo L representa O, S, NH ou N-alquilo(C₁-C₃), então o símbolo R² não representa halo;

o símbolo n, em cada ocorrência, representa um número selecionado independentemente entre 0, 1 ou 2 e

os símbolos R^x e R^y, em cada ocorrência, representam um grupo selecionado independentemente entre hidrogénio e alquilo(C₁-C₆), em que o referido alquilo(C₁-C₆) é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C₁-C₃), O e S, e é facultativamente substituído com 1 a 4 grupos halo; ou os símbolos R^x e R^y, considerados em conjunto, representam um alquilen(C₂-C₆) que é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C₁-C₃), O e S; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R¹ representa fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido com um cicloalquilo(C₄-C₇), cicloalcenilo(C₅-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo

facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente são facultativamente substituídos com em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) substituído com halo, alquil(C₁-C₃)-S(O)_n-, cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), -alquil(C₀-C₃)-NR^xR^y, -alquil(C₀-C₃)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C₀-C₃)-C(O)NR^xR^y; os símbolos R^a, em cada ocorrência, representam um grupo seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo(C₁-C₃) e halogénio; cada um dos símbolos Z, Z¹ e Z² representa, de um modo independente, N ou CH facultativamente substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃) ou alquilo(C₁-C₃); o símbolo L representa uma ligação directa, O, S, NH, N-alquilo(C₁-C₃) ou alquilenio(C₁-C₃); o símbolo R² representa hidrogénio, halo, ciano, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles seleccionado independentemente entre N, O ou S, ou heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles seleccionado independentemente entre N, O ou S, em que os referidos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heteroarilo com 5 a 6 membros são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados independentemente entre o conjunto constituído por halo, hidroxí, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) substituído com halo, alquil(C₁-C₃)-S(O)_n-, cicloalquilo(C₃-

C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_3)- NR^xR^y , -alquil (C_0-C_3)- $NR^xC(O)R^y$ e -alquil (C_0-C_3)- $C(O)NR^xR^y$; desde que no caso do símbolo L representar O, S, NH ou N-alquilo (C_1-C_3), então o símbolo R^2 não representa halo; o símbolo n, em cada ocorrência, representa independentemente 0, 1 ou 2; e os símbolos R^x e R^y , em cada ocorrência, representam um grupo selecionado independentemente entre hidrogénio e alquilo (C_1-C_6), em que o referido alquilo (C_1-C_6) é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo (C_1-C_3), O e S, e é facultativamente substituído com 1 a 4 grupos halo; ou os símbolos R^x e R^y , considerados em conjunto, representa um alquilen (C_2-C_6) que é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo (C_1-C_3), O e S; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

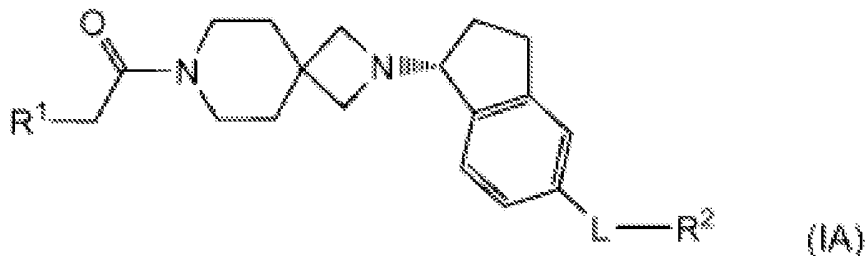
Uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^1 representa fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-di-hidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-di-hidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-di-hidro-4H-pirrollo[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo, oxadiazolilo ou imidazo[1,2-a]piridinilo; cada um deles facultativamente

substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NR^xR^i$ e $-alquil(C_0-C_1)-NHC(O)CH_3$; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^1 representa fenilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, imidazo[1,2-b]-[1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridinilo, oxadiazolilo ou imidazo[1,2-a]piridinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NH_2$ e $-NHC(O)CH_3$; o símbolo R^a , em cada ocorrência, representa hidrogénio; e cada um dos símbolos Z, Z^1 e Z^2 representa CH; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra variante da presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I), em que o símbolo L representa uma ligação directa; e o símbolo R^2 representa hidrogénio, fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo ou pirazinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ainda uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (IA)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em que os símbolos R^1 , R^2 e L possuem os significados aqui descritos.

Uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (IA), em que o símbolo R^1 representa fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-di-hidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-di-hidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]-tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, imidazo[1,2-b]-[1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridinilo ou imidazo[1,2-a]piridinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NH_2$ e $-NHC(O)CH_3$; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ainda uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (IA), em que o símbolo R^2 representa fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo ou pirazinilo, cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados independentemente entre metilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$; e o símbolo L representa uma ligação directa ou O; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ainda uma outra variante da presente invenção diz respeito ao composto de fórmula estrutural (IA), em que o símbolo R^2 representa fenilo, pirimidinilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirazolilo ou pirazinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados independentemente entre metilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$; e o símbolo L representa uma ligação directa; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Uma outra variante da presente invenção diz respeito a um composto seleccionado entre o conjunto constituído por:

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-nicotinamida;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

3-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-1H-indazole;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-(5-fenoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2-metilpiridina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il)isonicotinonitrilo;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metilpiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metil-piridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-(5-pirazin-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metil-piridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(6-etilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-etilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-5-metoxibenzonitrilo;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-4-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-7-{[4-(trifluorometil)-fenil]-acetil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetoxi)-benzonitrilo;

2-[2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzonitrilo;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

N-[5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-fenil]-acetamida;

7-[(2,3-dimetilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

1-metil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

1-etil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

7-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-{[5-(difluorometil)piridina-2-il]-acetil}-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;

6-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

6-(2-{2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-fenil]-acetamida;

2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

6-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

4-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carbonitrilo;

4-[1-{7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

4-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

4-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-benzamida;

7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-etilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-pirazolo[1,5-a]piridina;

2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina;

7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-fenil]-acetamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzamida;

5-metoxi-2-(3-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-3-oxopropil)-benzamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-{1-[7-(2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida e

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra variante da presente invenção diz respeito a um composto selecionado entre o conjunto constituído por:

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[(1R)-5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

5-{ (1R)-1-[7-(2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(4-metil-pirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzamida;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-fenil]-acetamida e

6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende (1) um composto da presente invenção e (2) um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. De preferência, a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção. A composição

também pode conter pelo menos um agente farmacêutico adicional (aqui descrito). Como agentes preferidos refere-se agentes anti-obesidade e/ou agentes anti-diabéticos (aqui descritos a seguir).

Ainda outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da presente invenção, ou uma sua composição farmacêutica, para utilização num método para o tratamento de uma doença, patologia ou distúrbio mediado pelo receptor de grelina, em particular, pelo antagonismo do referido receptor, num mamífero.

Como doenças, distúrbios ou patologias mediadas pelo receptor de grelina refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, diabetes de tipo II, hiperglicemia, síndrome metabólica, tolerância deficiente à glicose, glicosúria, cataratas, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, obesidade, dislipidemia, hipertensão, hiperinsulinemia e síndrome de resistência à insulina. Como doenças, distúrbios ou patologias preferidas refere-se diabetes de tipo II, hiperglicemia, tolerância deficiente à glicose, obesidade e síndrome de resistência à insulina. Mais preferencialmente, refere-se diabetes de tipo II, hiperglicemia e obesidade. Muito mais preferencialmente, refere-se diabetes de tipo II.

Ainda outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da presente invenção, ou uma sua composição farmacêutica, para utilização num método para reduzir o nível de glicose no sangue num mamífero.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes farmacêuticos (em particular, agentes anti-obesidade e anti-diabéticos, aqui a seguir descritos). A terapia de

combinação pode ser administrada como (a) composição farmacêutica individual que compreende um composto da presente invenção, pelo menos um agente farmacêutico adicional aqui descrito e um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável; ou (b) duas composições farmacêuticas em separado que compreendem (i) uma primeira composição que compreende um composto da presente invenção e um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável e (ii) uma segunda composição que compreende pelo menos um agente farmacêutico adicional aqui descrito e um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser administradas em simultâneo ou em sequencialmente e segundo qualquer ordem.

Definições

Tal como aqui utilizado, o termo "alquilo" designa um radical hidrocarboneto de fórmula geral C_nH_{2n+1} . O radical alcano pode ser linear ou ramificado. Por exemplo, o termo "alquilo(C_1 - C_6)" designa um grupo alifático monovalente, linear ou ramificado que contém 1 a 6 átomos de carbono (v.g., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo e semelhantes). O termo "alquilo(C_0 - C_3)" indica que o resíduo alquilo não está presente quando é " C_0 " ou pode ter até três átomos de carbono presentes. De igual modo, a porção alquilo (isto é, o resíduo alquilo) de um grupo alcoxi, acilo (v.g., alcanoílo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo e alquiltio tem o mesmo significado descrito antes. Quando indicado como sendo

"facultativamente substituído", o radical alcano ou resíduo alquilo pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes (de um modo geral, um a três substituintes excepto no caso de substituintes halogéneo, tais como percloroalquilo ou perfluoroalquilo) seleccionados independentemente entre o conjunto de substituintes a seguir apresentado na definição para "substituído". O termo "alquilo substituído com halo" designa um grupo alquilo substituído com um ou mais átomos de halogéneo (v.g., fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-difluoroetilo e semelhantes). Quando "C₀" é indicado, o carbono está ausente e, assim, representa uma ligação directa.

O termo "cicloalquilo" designa anéis carbocíclicos não aromáticos que são totalmente saturados ou que podem existir como um anel singular, um anel bicíclico ou um anel espiro. Salvo quando especificado de outro modo, o anel carbocíclico é normalmente um anel com 3 a 8 membros. Por exemplo, um cicloalquilo compreende grupos tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), biciclo[2.2.2]octilo e semelhantes.

O termo "cicloalcenilo" designa anéis carbocíclicos não aromáticos que não são totalmente saturados e que podem existir como um anel individual, um anel bicíclico ou um anel espiro. Salvo quando especificado de outro modo, o anel carbocíclico é normalmente um anel com 5 a 8 membros. Por exemplo, um cicloalcenilo compreende grupos tais como ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, ciclo-heptenilo, ciclo-heptadienilo e semelhantes.

O termo "heterociclilo" designa anéis não aromáticos que são totalmente saturados ou parcialmente insaturados (mas não um heteroaromático totalmente insaturado) e podem existir como um anel individual, um anel bicíclico ou um anel espiro. Salvo quando especificado de outro modo, o anel heterocíclico é normalmente um anel com 3 a 6 membros que contém 1 a 3 heteroátomos (de preferência, 1 ou 2 heteroátomos) selecionados independentemente entre enxofre, oxigénio e/ou azoto. Como anéis heterocíclicos refere-se grupos tais como epoxi, aziridinilo, tetra-hidrofuranilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 4H-piranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrotienilo, 1,1-dióxido de tetra-hidrotienilo e semelhantes.

O termo "heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos" designa um radical de um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente entre azoto, enxofre e oxigénio. Como exemplos de tais grupos refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo ou tetrazolilo. O "heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos" é facultativamente fundido com um cicloalquilo saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado ou com um heterociclo com 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado. Neste contexto, o grupo cicloalquilo fundido pode assim conter ligações duplas e pode ser parcialmente insaturado. Por exemplo, o grupo cicloalquilo fundido pode ser derivado de um anel saturado, tal como um ciclopentano

ou ciclo-hexano. O cicloalceno facultativamente fundido pode ser um anel parcialmente insaturado, tal como ciclopenteno ou ciclo-hexeno. Em alternativa, o grupo facultativamente fundido pode ser um grupo fenilo. De igual modo, o grupo heterociclilo fundido pode ser derivado de um heterociclo saturado, tal como pirrolidina, ou de um heterociclo parcialmente insaturado, tal como dihidropirrole. O grupo facultativamente fundido também pode ser um grupo heteroarilo totalmente insaturado, tal como pirrole.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" designa uma quantidade de um composto da presente invenção que (i) trata ou previne a doença, patologia ou distúrbio particular, (ii) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas da doença, patologia ou distúrbio particular, ou (iii) previne ou retarda o início de um ou mais sintomas da doença, patologia ou distúrbio particular, aqui descritos.

O termo "animal" designa seres humanos (machos ou fêmeas), animais de companhia (v.g., cães, gatos e cavalos), animais de criação para alimentos, animais de jardim zoológico, animais marinhos, pássaros e outras espécies de animais semelhantes. A expressão "animais para alimento" designa animais de criação para alimentos, tais como vacas, porcos, ovelhas e aves.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição deverá ser química e/ou toxicologicamente compatível com outros ingredientes que compreendem a formulação e/ou com o mamífero tratado com esta.

Os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem ambos os tratamentos preventivo, isto é, profilático, e paliativo.

O termo "antagonista" compreende antagonistas totais e antagonistas parciais, bem como agonistas inversos.

O termo "mediado" ou "mediar", tal como aqui utilizado, salvo quando indicado de outro modo, designa o tratamento ou a prevenção da doença, patologia ou distúrbio particular, (ii) atenuação, melhoria ou eliminação de um ou mais sintomas da doença, patologia ou distúrbio particular, ou (iii) prevenção ou retardamento do início de um ou mais sintomas da doença, patologia ou distúrbio particular, aqui descritos, por acção como antagonista ou agonista inverso sobre o receptor de grelina.

A expressão "compostos da presente invenção" (salvo quando especialmente indicado de outro modo) designa os compostos de fórmulas estruturais (I) e (IA) e quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos, bem como todos os estereoisómeros (incluindo diastereoisómeros e enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionais e compostos isotopicamente marcados. Os hidratos e solvatos dos compostos da presente invenção são considerados composições da presente invenção, em que o composto está associado a água ou a um solvente, respectivamente. Faz-se observar que os compostos da invenção podem ser nomeados utilizando sistemas de nomenclatura diferentes e, assim, podem existir sinónimos diferentes para o mesmo composto.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DOS DESENHOS

A figura 1 proporciona resultados do ensaio de células de ilhotas dispersas humanas. Os resultados do ensaio mostram a concentração de insulina medida quando o ensaio é efectuado na presença de glicose 3 mM, glicose 11 mM, glicose 11 mM + compostos de teste, glicose 16 mM e glicose

22 mM. Os compostos de teste designados como compostos A, B e C são os compostos dos exemplos 3A, 3B e 6E, respectivamente. Para os dados proporcionados, foi utilizada a análise de ANOVA de uma via para testar a hipótese nula de meios de tratamento iguais. Os valores p das comparações emparelhadas post-hoc não foram ajustados.

DESCRIÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por vias sintéticas que compreendem processos análogos a processos bem conhecidos nas especialidades de química, em particular, à luz da descrição aqui apresentada. De um modo geral, os materiais de partida encontram-se disponíveis a partir de fontes comerciais, tais como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) ou são facilmente preparados utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria (v.g., preparados pelos métodos descritos por Louis F. Fieser e Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nova Iorque (1967-1999 ed.) ou *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluindo suplementos (também disponível através da base de dados na rede Beilstein)).

Para fins ilustrativos, os esquemas de reacção a seguir ilustrados proporcionam vias potenciais para a síntese dos compostos da presente invenção, bem como de intermediários chave. Para uma descrição mais minuciosa dos passos de reacção individuais, ver a secção de exemplos *infra*. Será evidente para os especialistas na matéria que é possível utilizar outras vias de síntese para sintetizar os compostos da invenção. Embora sejam ilustrados materiais de

partida e reagentes específicos nos esquemas e descritos a seguir, é possível substituí-los por outros materiais de partida e reagentes para proporcionar uma variedade de derivados e/ou condições de reacção. Além disso, muitos dos compostos preparados pelos métodos descritos a seguir podem ainda ser modificados à luz da presente descrição utilizando processos químicos convencionais bem conhecida pelos especialistas na matéria.

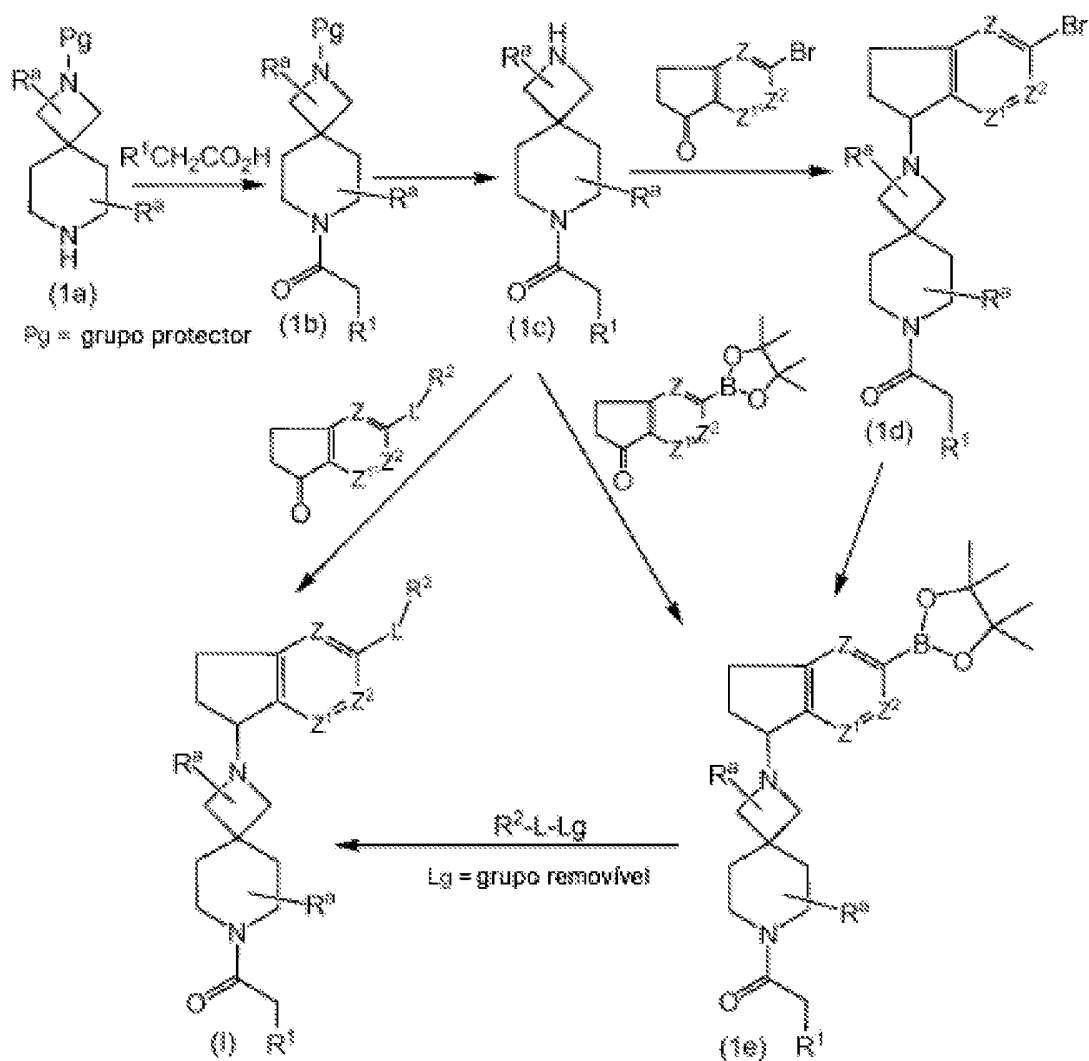
Na preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessária a protecção de uma funcionalidade remota (v.g., amina primária ou secundária) dos intermediários. A necessidade de tal protecção irá variar em função da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Como grupos protectores de amino adequados (N-Pg) refere-se acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxicarbonilo (Cbz) e 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). A necessidade de uma tal protecção é facilmente determinada por um especialista na matéria. Para uma descrição geral de grupos protectores e da sua utilização, veja-se T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1991.

Os esquemas de reacção a seguir descritos pretendem proporcionar uma descrição geral da metodologia utilizada na preparação dos compostos da presente invenção. Os compostos da presente invenção contêm um centro quiral único com designação estereoquímica R. Nos esquemas seguintes, os métodos gerais para a preparação dos compostos são apresentados numa forma racémica ou numa forma enantiomericamente enriquecida. Será evidente para um especialista na matéria que todas as transformações

sintéticas podem ser efectuadas de um modo precisamente idêntico caso os materiais sejam racémicos ou enantiomericamente enriquecidos. Além do mais, a resolução do material opticamente activo desejado pode ter lugar em qualquer momento da sequência utilizando métodos bem conhecidos, tais como os aqui descritos e na literatura química.

O esquema de reacção I ilustra os procedimentos gerais que é possível utilizar para proporcionar compostos da presente invenção que satisfazem a fórmula estrutural (I).

Esquema de reacção I



O intermediário (1a) pode ser preparado por meio da incorporação do grupo protector de amino desejado no 2,7-diazaspiro[3.4]nonano. Um grupo protector de amino preferido é um carbamato, tal como t-butoxicarbonilo (BOC) ou benziloxicarbonilo (Cbz). O intermediário (1b) pode ser preparado a partir do intermediário (1a) por reacção com um ácido carboxílico de fórmula geral $R^1CH_2CO_2H$, em que o símbolo R^1 possui o significado descrito antes. As condições adequadas incluem a combinação do ácido e da

amina com um reagente carbodiimida, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) num solvente de reacção, tal como diclorometano ou acetonitrilo, a uma temperatura compreendida entre - 10°C e 30°C e, de preferência, 0°C. Como outros agentes de acoplamento adequados refere-se hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetil-amino)-fosfónio (BOP), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (TBTU), metamínio de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónio (HATU), anidrido do ácido propano-fosfónico (T3P) ou 1,1'-carbonildiimidazole (CDI), num solvente de reacção inerte, tal como diclorometano ou dimetilformamida (DMF), na presença de uma base, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, a uma temperatura compreendida entre -10°C e 30°C e, de preferência, temperatura ambiente. Há muitos outros reagentes para a criação de uma ligação amida que são bem conhecidos pelos especialistas na matéria, por exemplo, conforme descrito por L.A. Paquette (Ed), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995.

O intermediário (1c) pode ser preparado a partir do intermediário (1b) por remoção do grupo protector. Caso o grupo protector seja t-butoxicarbonilo (BOC), este pode ser removido por tratamento com ácido trifluoroacético num solvente, tal como cloreto de metileno, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 30°C, tipicamente, temperatura ambiente, durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 3 horas. Em alternativa, o grupo BOC pode

ser removido por tratamento com cloreto de hidrogénio num solvente de reacção inerte, tal como acetato de etilo, éter dietílico ou dioxano, a uma temperatura compreendida entre cerca de -78°C e 60°C , durante um período de temperatura de cerca de 10 minutos a 24 horas. Quando o grupo protector é benziloxicarbonilo (Cbz), então o grupo Cbz pode ser removido por hidrogenação de transferência na presença de um catalisador de hidrogenação adequado, tal como paládio sobre carvão ou hidróxido de paládio e formato de amónio, num solvente de reacção inerte, tal como acetato de etilo, metanol ou etanol, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 60°C , durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 24 horas.

Os compostos de fórmula estrutural (I) podem ser preparados a partir do intermediário (1c) por aminação redutiva com a indanona desejada e um agente redutor adequado, tal como boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como THF, cloreto de metileno, dioxano ou tolueno. Quando a amina se encontra sob a forma de um sal, é benéfico adicionar um equivalente de uma base, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, para gerar a amina livre *in situ*. A reacção procede através da formação de uma imina que pode ser facilitada por um agente de desidratação, tal como crivos moleculares 4A em tolueno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 111°C e, de preferência, entre 100°C e 111°C , seguindo-se a remoção do solvente. Em alternativa, é possível utilizar um composto de titânio, de preferência, tetraisopropóxido de titânio, de preferência num solvente de reacção inerte, tal como dicloroetano ou diclorometano, à temperatura ambiente. A

imina é então submetida a redução num solvente polar adequado, de preferência, etanol, com um agente de redução hidreto adequado, de preferência, triacetoxiboro-hidreto de sódio, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 80°C e, de preferência, entre 20°C e 50°C.

Em alternativa, os compostos de fórmula estrutural (I) podem ser preparados a partir do intermediário (1e) por meio de uma reacção de Suzuki com um composto arilo ou heteroarilo R^2-L-Lg (em que o símbolo L representa tipicamente uma ligação directa e o símbolo Lg representa um grupo removível adequado, tal como Cl, Br, I ou triflato), num solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, na presença de água, um catalisador de paládio adequado, tal como tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio, complexo de dicloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio e diclorometano, e uma base adequada, tal como trietilamina, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre 25°C e 120°C e, de preferência, entre 25°C e 100°C. O intermediário (1e) pode ser preparado a partir do intermediário (1c) por aminação redutiva com 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona utilizando as condições descritas antes. Em alternativa, o intermediário (1e) pode ser preparado por, em primeiro lugar, formação do intermediário (1d) através de aminação redutiva do intermediário (1c) com 5-bromo-indano-1-ona utilizando as condições descritas antes. A reacção de borilação do intermediário (1d) com (bispinacolato)-diborano (também conhecido como (4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']-bi[[1,3,2]dioxaborolanilo]) é tipicamente alcançada num

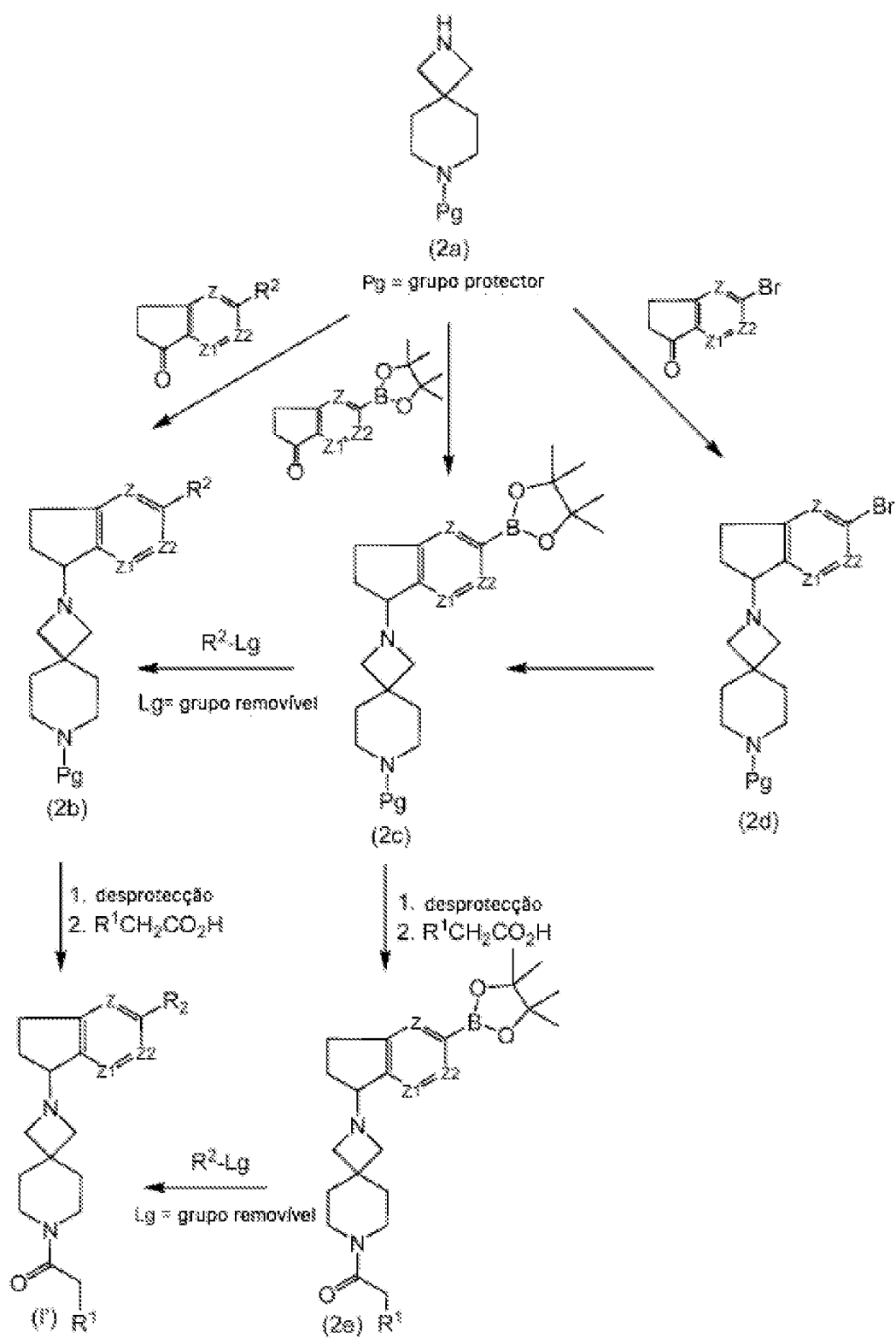
solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, de preferência, dioxano, na presença de um catalisador de paládio adequado, tal como complexo de dicloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio e diclorometano, e uma base adequada, tal como acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre 25°C e 120°C e, de preferência, entre 25°C e 100°C. O intermediário (1d) pode ser transformado nos compostos de fórmula estrutural I utilizando as condições descritas antes.

Em alternativa, os compostos de fórmula estrutural (I) podem ser preparados a partir do intermediário (1d) através de uma reacção de Suzuki com um composto arilo $R^2B(OR)_2$, em que o símbolo R representa H ou em que ambos os grupos OR são considerados em conjunto para formar um grupo pinacol. O acoplamento é efectuado num solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, na presença de água, um catalisador de paládio adequado, tal como tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio, complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paládio e diclorometano, e uma base adequada, tal como trietilamina, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre cerca de 25°C e cerca de 120°C e, de preferência, entre 100°C e 120°C.

O esquema de reacção II ilustra a síntese dos compostos que satisfazem a fórmula estrutural (I) de fórmula estrutural (I'), em que o símbolo L representa uma ligação directa, cada um dos símbolos Z, Z^1 e Z^2 representa CH e cada um dos símbolos Ra representa hidrogénio. O intermediário (2b) pode ser preparado a partir do

intermediário (2a) por aminação redutiva com a indanona desejada e um agente redutor adequado, tal como aqueles descritos antes no esquema I. Em alternativa, o intermediário (2b) pode ser preparado a partir do intermediário (2c), descrito a seguir, por meio de uma reacção de Suzuki com um composto arilo R^2-L-Lg (em que o símbolo Lg representa um grupo removível) num solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, na presença de água, de um catalisador de paládio adequado, tal como tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio, complexo de dicloreto de (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio e diclorometano, e de uma base adequada, tal como trietilamina, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre cerca de 25°C e cerca de 125°C e, de preferência, entre 100°C e 125°C.

Esquema de reacção II



Os compostos de fórmula estrutural (I') podem ser preparados a partir do intermediário (2b) através de uma sequência de dois passos. Em primeiro lugar, o grupo protector (Pg) é removido utilizando as condições descritas antes. Faz-se então reagir o intermediário amina com um ácido carboxílico de fórmula geral R^1CO_2H (em que o símbolo R^1 possui o significado descrito antes) para se obter o composto desejado de fórmula estrutural (I) utilizando as condições descritas antes no esquema I.

Em alternativa, os compostos de fórmula estrutural (I') podem ser preparados por meio do intermediário (2c). O intermediário (2c) pode ser preparado a partir do intermediário (2a) por aminação redutiva com (5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona) utilizando as condições descritas antes no esquema I. O intermediário (2e) pode ser preparado a partir do intermediário (2c) por meio de uma sequência de dois passos. O grupo de protector (Pg) é removido, em primeiro lugar, seguindo-se a reacção da amina livre com um ácido carboxílico de fórmula geral R^1CO_2H (em que o símbolo R^1 possui o significado descrito antes). O intermediário (2e) pode ser convertido num composto de fórmula estrutural (I') utilizando as condições descritas antes no esquema de reacção I.

O intermediário (2c) também pode ser preparado a partir do intermediário (2d) por reacção de borilação com (bispinacolato)-diborano (também conhecido como (4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanilo]) num solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, de preferência, dioxano, na presença de um catalisador de

paládio adequado, tal como complexo de dicloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio, e uma base adequada, tal como acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre 25°C e 120°C e, de preferência, entre 100°C e 120°C. O intermediário (2d) pode ser preparado a partir do intermediário (2a) por aminação redutiva com 5-bromo-indano-1-ona e um agente de redução adequado utilizando as condições descritas antes no esquema I.

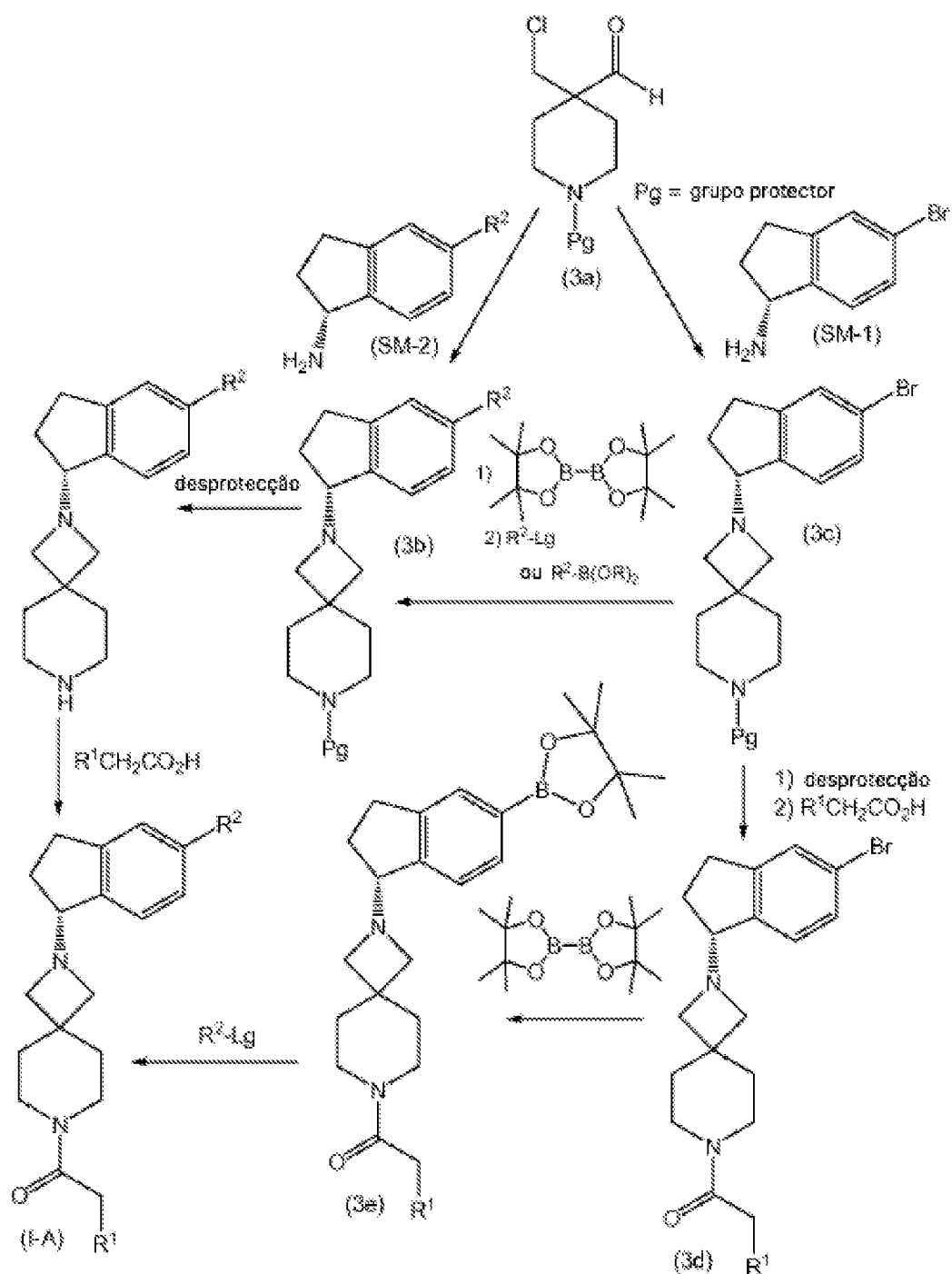
Os intermediários (1a) e (2a), no esquema I e II, respectivamente, podem ser interconvertidos de modo a proporcionar vias de síntese alternativas e preferidas, quando desejado. Tal pode ser alcançado quando os grupos protectores são distintos e ortogonais, tais como grupos terc-butiloxicarbonilo (Boc) e benziloxicarbonilo (Cbz). Por exemplo, quando o material de partida possui o grupo Boc, é possível fazer reagir a amina livre com cloroformato de benzilo num solvente de reacção inerte, tal como diclorometano, na presença de uma base, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, a uma temperatura compreendida entre -10°C e 30°C e, de preferência, à temperatura ambiente. O grupo Boc pode então ser removido utilizando as condições padrão descritas antes. Em alternativa, quando o material de partida suporta o grupo Cbz, é possível fazer reagir a amina livre com dicarbonato de di-(terc-butilo) (anidrido Boc) num solvente de reacção inerte, tal como diclorometano, a uma temperatura compreendida entre -10°C e 30°C e, de preferência, à temperatura ambiente. O grupo Cbz é então removido utilizando condições padrão tal como descrito antes.

O esquema de reacção III seguinte proporciona uma via específica para a formação de compostos enantioméricos de

fórmula estrutural (I-A) (os quais são compostos de fórmula estrutural (IA) em que o símbolo L representa uma ligação directa).

Os compostos de fórmula estrutural (I-A) podem ser preparados utilizando o intermediário (3b) ou o intermediário (3c). O intermediário (3c) pode ser preparado a partir do aldeído (3a) por reacção com (R)-5-bromo-indano-1-ilamina (SM-1: ver, esquema IV *infra*) num solvente adequado, tal como metanol ou etanol, com um agente redutor, tal como boro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, na presença de um ácido, tal como ácido acético, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 100°C e, de preferência, entre 30°C e 80°C. O intermediário (3d) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) por meio de uma sequência de dois passos. O grupo protector é removido, em primeiro lugar, e depois faz-se reagir a amina livre com um ácido carboxílico de fórmula geral $R^1CH_2CO_2H$ (em que o símbolo R^1 possui um significado tal como aqui descrito). Como condições adequadas refere-se as descritas no esquema I anterior. O intermediário (3e) pode ser preparado a partir do intermediário (3d) por reacção de borilação com (bispinacolato)-diborano (também conhecido como (4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanilo)), utilizando as condições de reacção descritas antes no esquema I. Os compostos de fórmula estrutural (1-A) podem ser preparados a partir do intermediário (3e) por meio de uma reacção de Suzuki com um composto arilo R^2-Lg (em que o símbolo Lg representa um grupo removível adequado), conforme descrito antes no esquema I.

Esquema de reacção III



Em alternativa, os compostos de fórmula estrutural (1-A) podem ser preparados utilizando o intermediário (3b). o

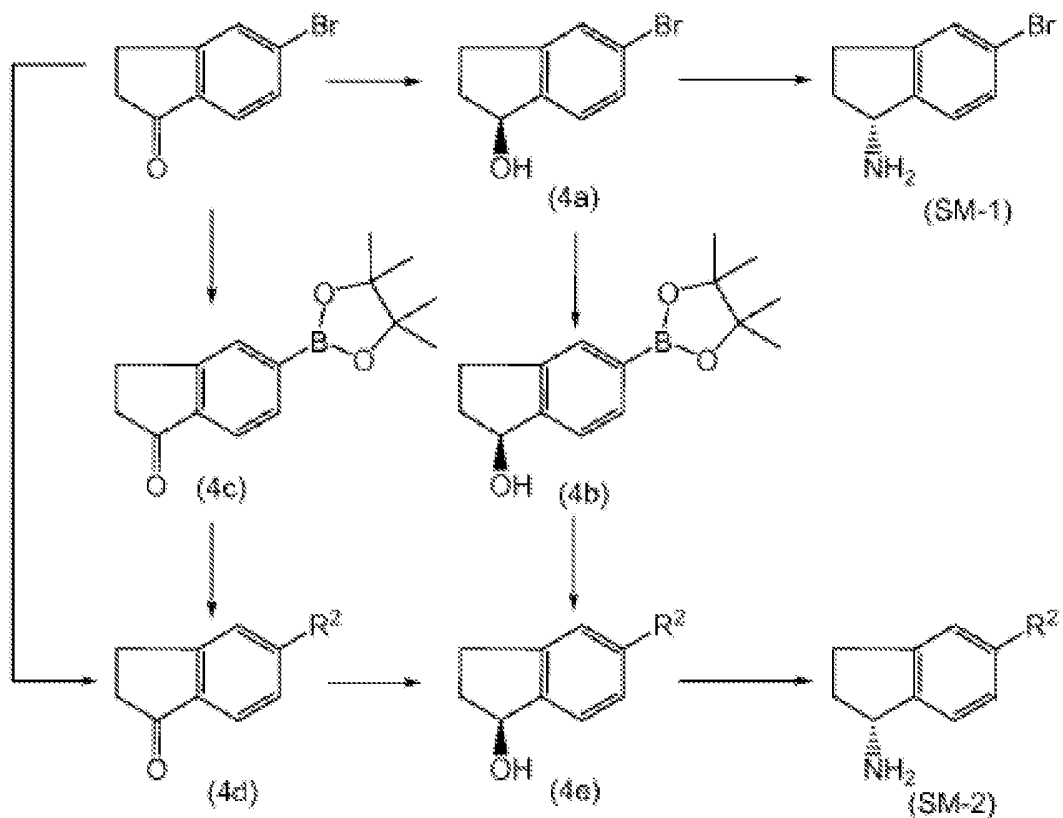
intermediário (3b) pode ser preparado a partir do aldeído (3a) por reacção com a indano-1-ilamina desejada (SM-2) num solvente adequado, tal como metanol ou etanol, com um agente redutor, tal como boro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, na presença de um ácido, tal como ácido acético, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C e, de preferência, entre 30°C e 80°C. Em alternativa, o intermediário (3b) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) por meio de uma reacção de Suzuki com um ácido arilborónico de fórmula geral $R^2B(OR)_2$. O acoplamento é normalmente efectuado num solvente de reacção inerte, tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno ou acetonitrilo, na presença de água, de um catalisador de paládio adequado, tal como tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio, complexo de dicloreto de (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio e diclorometano, e de uma base adequada, tal como trietilamina, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou acetato de potássio, a uma temperatura compreendida entre cerca de 25°C e 120°C e, de preferência entre 100°C e 120°C. Em alternativa, o intermediário (3b) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) através de uma reacção de borilação *in situ* (com (bispinacolato)-diborano utilizando as condições de reacção descritas antes no esquema de reacção I), seguindo-se uma reacção de Suzuki com um composto arilo R^2-L (em que o símbolo L representa um grupo removível, tal como Cl, Br, I ou triflato), utilizando as condições de reacção descritas antes no esquema de reacção I.

Os compostos de fórmula estrutural (I-A) podem ser preparados a partir do intermediário (3b) por remoção, em primeiro lugar, do grupo protector, seguindo-se a reacção

com um ácido carboxílico de fórmula geral $R^1CH_2CO_2H$ (em que o símbolo R^1 possui o significado aqui descrito), utilizando as condições descritas no esquema de reacção I.

O esquema IV seguinte descreve a síntese das indanilaminas enantiomericamente enriquecidas utilizadas no esquema III anterior a partir de 5-bromo-indano-1-ona comercialmente disponível.

Esquema de reacção IV



Os materiais de partida SM-1 e SM-2 (do esquema de reacção III anterior) podem ser preparados a partir dos álcoois (4a) e (4e), respectivamente, por meio de um conjunto de transformações que envolvem a inversão da estereoquímica no centro quiral. De acordo com uma sequência adequada, o álcool é tratado com fosforazidato de difenilo

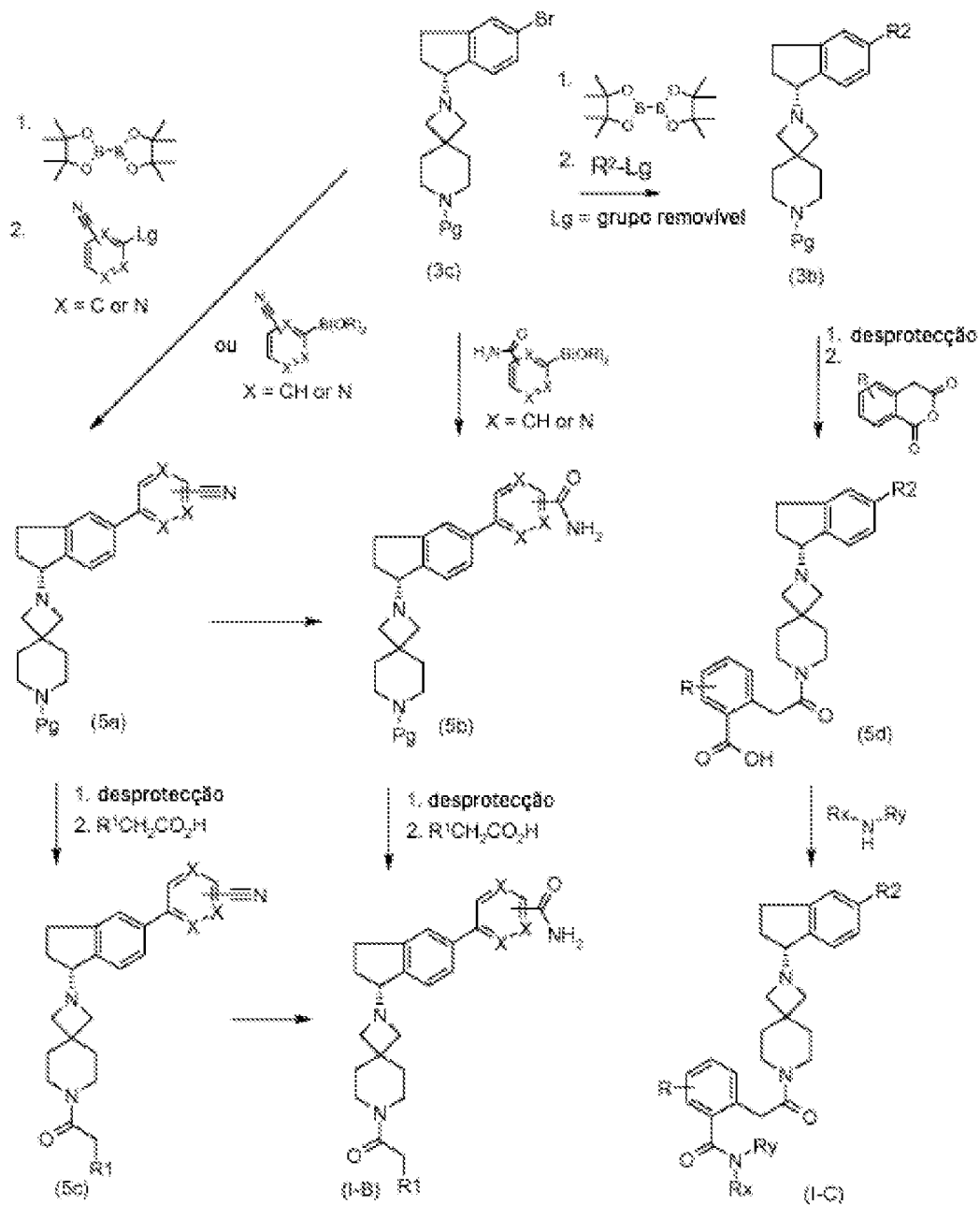
(DPPA) num solvente de reacção inerte, tal como diclorometano, 2-metiltetra-hidrofurano ou tolueno, na presença de uma base, tal como DBU, a uma temperatura compreendida entre cerca de -10°C e cerca de 30°C e, de preferência, à temperatura ambiente, para se produzir o intermediário azidoindano de estereoquímica oposta. Em alternativa, a azida pode ser preparada a partir dos álcoois (4a) e (4e) por conversão do álcool num grupo removível, tal como mesilato, tosilato ou triflato, seguindo-se o tratamento com uma azida, tal como azida de sódio, num solvente de reacção inerte, tal como DMF, DMSO, acetonitrilo ou acetona, utilizando procedimentos bem conhecidos pelos especialistas na matéria, por exemplo, conforme descrito por L.A. Paquette (Ed), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995. A azida é então submetida a redução para se obter a amina correspondente por tratamento com uma fosfina, tal como trifenilfosfina ou trimetilfosfina, por hidrólise aquosa, a uma temperatura compreendida entre cerca de -10°C e cerca de 30°C e, de preferência, à temperatura ambiente. Em alternativa, a azida pode ser reduzida por tratamento com cloreto de estanho(II) num solvente de reacção inerte, tal como metanol ou tolueno ou uma sua mistura, a uma temperatura compreendida entre cerca de 20°C e cerca de 60°C e, de preferência, a cerca de 23°C , durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 24 horas. Em alternativa, a azida pode ser submetida a redução por hidrogenação na presença de um catalisador de hidrogenação adequado, tal como paládio sobre carvão ou hidróxido de paládio, num solvente de reacção inerte, tal como acetato de etilo, metanol ou

etanol, a uma temperatura compreendida entre cerca de 20°C e cerca de 60°C e, de preferência, à temperatura ambiente, durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 24 horas.

Os álcoois (4a) e (4e) podem ser preparados por redução de 5-bromo-indano-1-ona e cetona (4d), respectivamente, utilizando um procedimento de redução enantiosselectivo. No procedimento preferido utiliza-se o complexo de borano-sulfureto de metilo na presença do catalisador R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (também conhecido como (3aR)-tetra-hidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole) num solvente de reacção inerte, tal como tetra-hidrofurano, a uma temperatura compreendida entre -10°C e 0°C.

Determinados compostos de fórmula estrutural (I-B) podem ser preparados utilizando o intermediário (5b) ou o intermediário (5c). O intermediário (5b) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) por meio de uma reacção de Suzuki com carbamoíl-aril-B(OR)₂ ou de carbamoíl-heteroaril-B(OR)₂ (em que carbamoíl-arilo e carbamoíl-heteroarilo estão abrangidos pela definição do símbolo R² tal como aqui proporcionada), utilizando as condições de reacção descritas antes no esquema de reacção I. Em alternativa, o intermediário (5b) pode ser preparado a partir do intermediário (5a) por hidratação do grupo ciano num solvente adequado, tal como água, com um agente redutor, tal como ureia-peróxido de hidrogénio, na presença de uma base, tal com hidróxido de sódio, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 30°C e, de preferência, a cerca de 23°C, durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 24 horas.

Esquema de reacção V



O intermediário (5c) pode ser preparado a partir do intermediário (5a) por meio de uma sequência de dois passos. Em primeiro lugar, o grupo protector é removido e depois faz-se reagir a amina livre com um ácido carboxílico de fórmula geral $\text{R}^1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (em que o símbolo R^1 possui o

significado aqui descrito). As condições adequadas são descritas no esquema I anterior. O intermediário (5a) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) (esquema III anterior) por meio de uma reacção de Suzuki com ciano-aril-B(OR)₂ ou ciano-heteroaril-B(OR)₂ (em que o ciano-arilo e o ciano-heteroarilo estão abrangidos pela definição do símbolo R² tal como aqui proporcionada). Em alternativa, o intermediário (5a) pode ser preparado a partir do intermediário (3c) através de uma reacção de borilação *in situ* (com (bispinacolato)-diborano utilizando as condições de reacção descritas antes no esquema I), seguindo-se uma reacção de Suzuki com ciano-aril-Lg ou ciano-heteroaril-Lg (em que o símbolo Lg representa um grupo removível, tal como Cl, Br, I ou triflato, e ciano-arilo e ciano-heteroarilo possuem os significados definidos antes), utilizando as condições de reacção descritas antes.

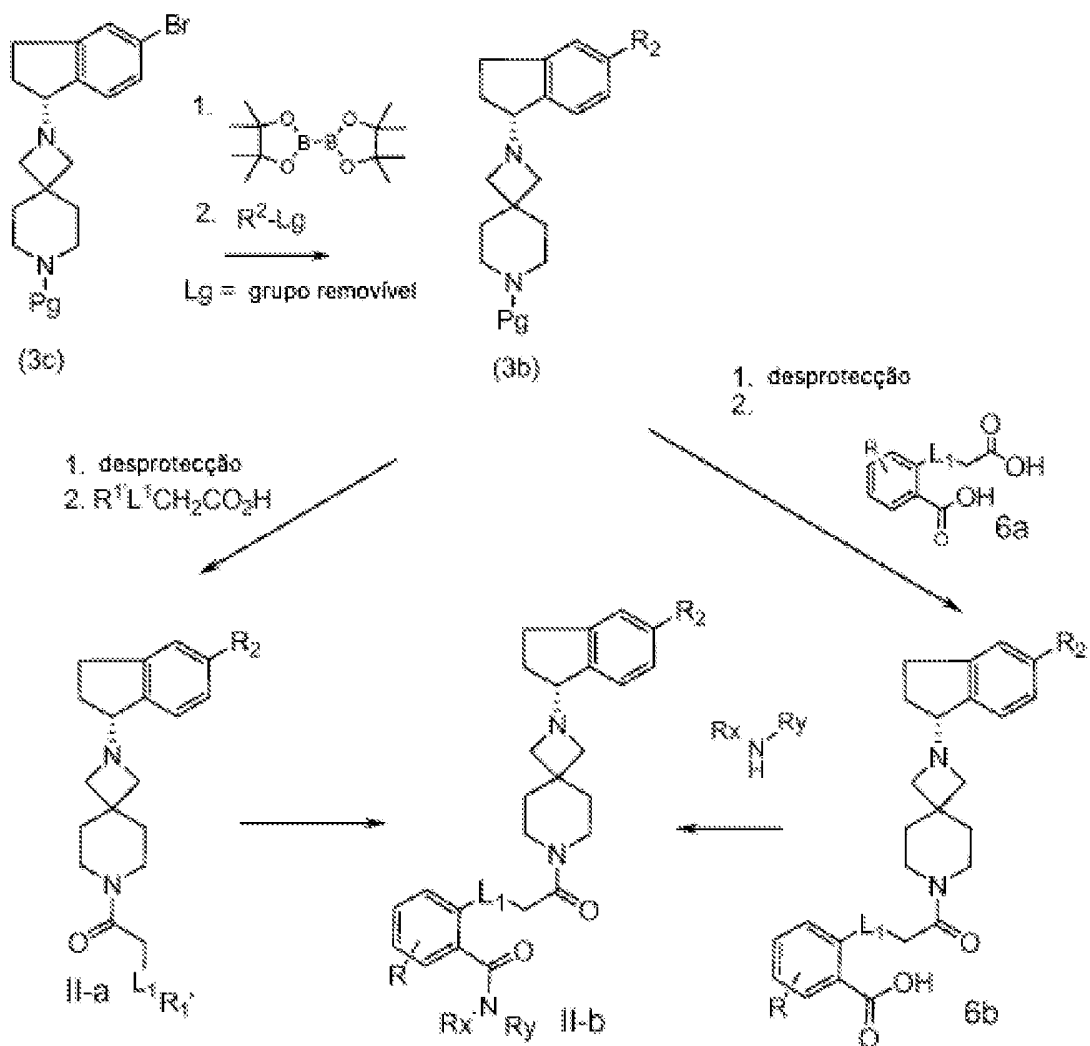
Os compostos de fórmula estrutural (1-B) podem ser preparados a partir do intermediário (5b), através de uma sequência de dois passos. Em primeiro lugar, o grupo protector é removido e depois faz-se reagir a amina livre com um ácido carboxílico de fórmula geral R¹CH₂CO₂H (em que o símbolo R¹ possui o significado descrito antes). As condições adequadas estão descritas no esquema I anterior. Em alternativa, os compostos de fórmula estrutural (1-B) podem ser preparados a partir do intermediário (5c) por hidrólise do grupo ciano, utilizando as condições de reacção descritas antes.

Os compostos de fórmula estrutural (1-C) podem ser preparados utilizando o intermediário (5d). O intermediário (5d) pode ser preparado por tratamento do intermediário (3b) (tal como preparado antes no esquema III) com uma

isocromana-1,3-diona facultativamente substituída (em que o símbolo R representa um substituinte adequado tal como apresentado na definição do símbolo R^1) num solvente adequado, tal como acetonitrilo, na presença de uma base, tal como trietilamina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 80°C e, de preferência, 23°C, durante um período de tempo de cerca de 10 minutos a 24 horas.

Os compostos de fórmula estrutural (1-C) podem ser preparados por meio de uma aminólise do intermediário (5d) com uma amina de fórmula geral R^xNHR^y (em que os símbolos R^x e R^y representam um grupo adequado, tal como apresentado na definição do símbolo R^1), utilizando as condições descritas antes no esquema 1. O intermediário (5d) pode ser preparado a partir do intermediário (3b) por meio de uma sequência de dois passos. Em primeiro lugar, o grupo protector é removido e depois faz-se reagir a amina livre com um derivado de homoftalida (em que o símbolo R representa metilo ou metoxilo) num solvente de reacção inerte, tal como acetonitrilo, na presença de uma base, tal como trietilamina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C e, de preferência, à temperatura ambiente, durante um período de cerca de 10 minutos a 24 horas.

Esquema de reacção VI



O esquema de reacção VI proporciona um outro esquema de reacção que ilustra a preparação dos compostos de fórmula estrutural I, em que o símbolo R^1 representa $-\text{L}^1\text{-R}^1$. Os compostos de fórmula estrutural (II-a) podem ser preparados a partir do intermediário (3b) por meio de uma sequência de dois passos. Em primeiro lugar, remove-se o grupo protector e depois faz-se reagir a amina livre com um ácido carboxílico de fórmula geral $\text{R}^1\text{L}^1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (em que o símbolo R^1 possui o significado descrito antes). As condições adequadas estão descritas no esquema I anterior.

Os compostos de fórmula estrutural (II-B) podem ser preparados a partir de compostos IIa por transformação de grupos funcionais chave, v.g., hidrólise de nitrilo em amida.

Os compostos de fórmula estrutural (II-b) podem ser preparados utilizando o intermediário (6b). O intermediário (6b) pode ser preparado por tratamento do intermediário (3b) (conforme preparado antes no esquema III) com um diácido facultativamente substituído 6a (em que o símbolo R representa um substituinte adequado conforme proporcionado na definição do símbolo R^1), num solvente adequado, tal como diclorometano, na presença de uma base, tal como trietilamina, utilizando um reagente de acoplamento de amida, tal como 1,1'-carbonildiimidazole.

Os compostos da presente invenção podem ser isolados e utilizados *per se*, ou, quando possível, sob a forma de um seu sal farmaceuticamente aceitável. O termo "sais" designa sais inorgânicos e orgânicos de um composto da presente invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o passo de isolamento e purificação finais de um composto ou por reacção, em separado, do composto com um ácido ou base orgânico ou inorgânico adequado e isolamento do sal assim formado. Como sais representativos refere-se os sais bromidrato, cloridrato, iodidrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitiato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benzeno-sulfonato, tosilato, formato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, gluco-heptonato, lactobionato e laurilsulfonato, e semelhantes. Estes podem incluir catiões com base em metais alcalinos e

alcalino-terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes, bem como amónio não tóxicos, amónio quaternário, e catiões de amina, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, amónio, tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina e semelhantes. Ver, *v.g.*, Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

Os compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, por tal motivo, existir sob diferentes formas estereoisoméricas. Salvo quando especificado de outro modo, pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da presente invenção, bem como suas misturas, incluindo misturas racémicas, façam parte da presente invenção. Além disso, a presente invenção abrange todos os isómeros geométricos e posicionais. Por exemplo, caso um composto da presente invenção incorpore uma ligação dupla ou um anel fundido, então tanto as formas *cis* e *trans*, como as suas misturas, estão abrangidas pelo âmbito da invenção.

As misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereoisómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas por meio de métodos bem conhecidos pelos especialistas na matéria, tais como por cromatografia e/ou cristalização fraccional. Os enantiómeros podem ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica através de reacção com um composto opticamente activo adequado (*v.g.*, auxiliar quiral, tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separação dos diastereoisómeros e conversão (*v.g.*, por hidrólise) dos diastereoisómeros

individuais nos correspondentes enantiómeros puros. Além do mais, alguns dos compostos da presente invenção podem ser atropisómeros (v.g., biarilos substituídos) e estes são considerados como fazendo parte da invenção. Os enantiómeros também podem ser separados por meio da utilização de uma coluna de HPLC quiral. Em alternativa, os estereoisómeros específicos podem ser sintetizados utilizando um material de partida opticamente activo, por síntese assimétrica utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente activos, ou por conversão de um estereoisómero num outro por transformação assimétrica.

Também é possível que os intermediários e compostos da presente invenção possam existir em diferentes formas tautoméricas, estando todas essas formas abrangidas pelo âmbito da invenção. O termo "tautómero" ou "forma tautomérica" designa isómeros estruturais de energias diferentes que são interconvertíveis através de uma fraca barreira de energia. Por exemplo, os tautómeros de protão (também conhecidos como tautómeros prototrópicos) incluem interconversões via migração de um protão, tal como isomerizações ceto-enol e imina-enamina. Um exemplo específico de um tautómero de protão é o resíduo imidazole, em que o protão pode migrar entre dois átomos de azoto. Os tautómeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns dos electrões de ligação.

Determinados compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas conformacionais estáveis, que podem ser separáveis. A assimetria de torção devido a uma rotação restringida em torno de uma ligação simples assimétrica, por exemplo, devido a impedimentos estéricos

ou cadeia de anel, pode permitir a separação de confórmeros diferentes.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente marcados da presente invenção, os quais são idênticos aos aqui descritos, excepto pelo facto de um ou mais átomos serem substituídos por um átomo com uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou do número de massa habitualmente encontrados na natureza. Como exemplos de isótopos que é possível incorporar nos compostos da invenção refere-se os isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, enxofre, flúor, iodo e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I e ^{36}Cl , respectivamente.

Há determinados compostos isotopicamente marcados da presente invenção (v.g., aqueles marcados com ^3H e ^{14}C) que são úteis em ensaios de distribuição de composto e/ou substrato em tecidos. Os isótopos tritiados (isto é, ^3H) e de carbono-14 (isto é, ^{14}C) são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e facilidade de detecção. Além do mais, a substituição com isótopos mais pesados, tal como deutério (isto é, ^2H), pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas provenientes de uma estabilidade metabólica superior (v.g., aumento do período de semi-vida *in vivo* ou redução nos requisitos de dosagem) e, assim, podem ser preferidos em alguns casos. Os isótopos emissores de positrões, tais como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C e ^{18}F , são úteis para estudos por tomografia de emissão de positrão (PET) para examinar a ocupação por parte do substrato. De um modo geral, os compostos isotopicamente marcados da presente invenção podem ser preparados por procedimentos análogos aos descritos nos esquemas e/ou nos exemplos aqui a seguir

descritos, por substituição de um reagente não isotopicamente marcado por um reagente isotopicamente marcado.

Há determinados compostos da presente invenção que podem existir em mais do que uma forma de cristal (normalmente referidos como "polimorfos"). Os polimorfos podem ser preparados por cristalização sob várias condições, por exemplo, utilizando diferentes solventes ou diferentes misturas de solventes para recristalização; cristalização a diferentes temperaturas; e/ou vários modos de arrefecimento, desde um arrefecimento muito rápidos até um arrefecimento muito lento durante a cristalização. Os polimorfos também podem ser obtidos por aquecimento ou fusão do composto da presente invenção e subsequente arrefecimento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia de NMR de sonda sólida, espectroscopia de IV, calorimetria de varrimento diferencial, difracção de raio-X ou outras destas técnicas.

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças, patologias e/ou distúrbios que sejam mediados pelo antagonismo ou agonismo inverso do receptor de grelina; assim sendo, uma outra variante da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Os compostos da presente invenção (incluindo as composições e processos aqui utilizados) também podem ser utilizados na produção de um medicamento para as aplicações terapêuticas aqui descritas.

Uma formulação típica é preparada por mistura de um composto da presente invenção e de um veículo, diluente ou excipiente. Os veículos, diluentes e excipientes adequados são bem conhecidos pelos especialistas na matéria e incluem materiais, tais como hidratos de carbono, ceras, polímeros solúveis em água e/ou capazes de inchar, materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, solventes, água e semelhantes. O veículo, diluente ou excipiente particular utilizado irá depender dos meios e do propósito para os quais o composto da presente invenção será aplicado. De um modo geral, os solventes são selecionados com base em solventes reconhecidos pelos especialistas na matéria como seguros (GRAS) para administração a um mamífero. De um modo geral, os solventes seguros são solventes aquosos não tóxicos, tais como água e outros solventes não tóxicos que sejam solúveis ou miscíveis em água. Como solventes aquosos adequados refere-se água, etanol, propileno-glicol, polietileno-glicóis (v.g., PEG400, PEG300), etc., e suas misturas. As formulações também podem incluir um ou mais tampões, agentes de estabilização, tensioactivos, agentes humectantes, agentes de lubrificação, emulsionantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidade, deslizantes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, edulcorantes e outros aditivos conhecidos para proporcionar uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto da presente invenção ou uma sua composição farmacêutica) ou auxiliar a produção do produto farmacêutico (isto é, medicamento).

As formulações podem ser preparadas utilizando procedimentos de dissolução e mistura convencionais. por

exemplo, a substância de fármaco a granel (isto é, o composto da presente invenção ou uma forma estabilizada do composto (v.g., complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente de formação de complexos conhecido)) é dissolvida num solvente adequado na presença de um ou mais dos excipientes descritos antes. O composto da presente invenção é tipicamente formulado em formas de dosagem farmacêutica para proporcionar uma dosagem facilmente controlável do fármaco e para proporcionar ao paciente um produto elegante e facilmente manuseável.

As composições farmacêuticas também podem incluir solvatos e hidratos dos compostos de fórmula estrutural (I). o termo "solvato" designa um complexo molecular de um composto representado pela fórmula estrutural (I) (incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis) com uma ou mais moléculas de solvente. Tais moléculas de solvente são aquelas habitualmente utilizadas na especialidade farmacêutica, sobre as quais se sabe serem inócuas para o recipiente, v.g., água, etanol, etileno-glicol e semelhantes. O termo "hidrato" diz respeito a um complexo em que a moléculas de solvente é a água. De preferência, os solvatos e/ou hidratos existem numa forma cristalina. É possível utilizar outros solventes como solvatos intermédios na preparação de solvatos mais desejáveis, tais como metanol, éter metil-terc-butílico, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propileno-glicol, (R)-propileno-glicol, 1,4-butino-diol e semelhantes.

A composição farmacêutica (ou formulação) para aplicação pode ser embalada de diversas formas dependendo do método utilizado para a administração do fármaco. De um modo geral, um artigo para distribuição inclui um

recipiente no qual é depositada a formulação farmacêutica numa forma adequada. Os recipientes adequados são bem conhecidos pelos especialistas na matéria e incluem materiais tais como garrafas (de plástico e vidro), saquetas, ampolas, sacos de plástico, cilindros metálicos e semelhantes. O recipiente também pode compreender uma montagem inviolável para evitar o acesso indiscreto ao conteúdo da embalagem. Além disso, o recipiente contém nele depositado uma etiqueta que descreve o conteúdo do recipiente. A etiqueta também pode incluir os avisos adequados.

A presente invenção proporciona ainda um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção e um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável para utilização num método para o tratamento de doenças, patologias e/ou distúrbios mediados pelo antagonismo do receptor de grelina num animal.

De acordo com um aspecto, a doença, patologia e/ou distúrbio é a obesidade e distúrbios associados à obesidade (v.g., excesso de peso, aumento de peso ou manutenção do peso).

A obesidade e o excesso de peso são geralmente definidos pelo índice de massa corporal (IMC), que está correlacionado com a gordura total no corpo e estima o risco relativo de doença. O IMC é calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados (kg/m^2). O excesso de peso é tipicamente definido como um valor de IMC de 25 a 29,9 kg/m^2 e a obesidade é tipicamente definida como um IMC de 30 kg/m^2 . Ver, v.g., National

Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

De acordo com outro aspecto, o composto ou composição é para retardar o progresso ou o início de diabetes ou de distúrbios associados a diabetes, incluindo diabetes de tipo 1 (*diabetes mellitus* dependente de insulina, também referida como "IDDM") e diabetes de tipo 2 (*diabetes mellitus* não dependente de insulina, também referida como "NIDDM"), tolerância deficiente à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia e complicações diabéticas (tais como aterosclerose, doença cardíaca coronária, apoplexia, doença vascular periférica, nefropatia, hipertensão, neuropatia e retinopatia).

Ainda de acordo com outro aspecto, a doença, patologia e/ou distúrbio são co-morbididades associadas a diabetes ou a obesidade, tal como a síndrome metabólica. A síndrome metabólica inclui doenças, patologias ou distúrbios tais como dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina, diabetes (v.g., diabetes de tipo 2), aumento de peso, doença arterial coronária e paragem cardíaca. Para informações mais detalhadas sobre a síndrome metabólica, veja-se, v.g., Zimmet, P.Z., et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?", *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); and Alberti, K.G., et al., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005). De preferência, a administração dos compostos da presente invenção

proporciona uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em pelo menos um factor de risco de doença cardiovascular, tal como a diminuição de leptina, proteína C reactiva (CRP) e/ou colesterol no plasma, em comparação com um controlo com veículo que não contém fármaco. A administração dos compostos da presente invenção também pode proporcionar uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos níveis de glicose no soro.

Para se tratar as patologias descritas antes num mamífero, incluindo um ser humano, um composto de fórmula estrutural (I) da presente invenção é administrado como parte de um regime de dosagem adequado concebido para se obter os benefícios da terapia. O regime de dosagem adequado, a quantidade de cada dose administrada e os intervalos entre doses do composto irão depender do composto de fórmula estrutural (I) da presente invenção utilizado, do tipo de composições farmacêuticas utilizadas, das características do sujeito em tratamento e da gravidade das patologias.

De um modo geral, uma dosagem eficaz para os compostos da presente invenção está compreendida entre 0,01 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia e, de preferência, entre 0,01 mg/kg/dia e 5 mg/kg/dia de composto activo numa dose individual ou em doses divididas.

No entanto, poderá ser necessária alguma variabilidade no intervalo geral de dosagem dependendo da idade e peso do sujeito em tratamento, da via pretendida de administração, do composto particular que se está a administrar e semelhantes. A determinação dos intervalos de dosagem e das dosagens óptimas para um paciente particular faz parte das aptidões de um especialista na matéria com o benefício da

presente descrição. Será evidente para os médicos assistentes que o termo "kg" diz respeito ao peso do paciente medido em quilogramas.

Os compostos ou composições da presente invenção podem ser administrados numa dose individual (v.g., uma vez ao dia) ou em doses múltiplas ou através de infusão constante. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por si sós ou em combinação com excipientes, veículos ou diluentes farmacêuticos, quer em doses individuais quer em doses múltiplas. Como excipientes, veículos e diluentes farmacêuticamente adequados refere-se diluentes ou cargas sólidos inertes, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos.

Os compostos ou composições da presente invenção podem ser administrados a um sujeito que necessite de tratamento por meio de uma variedade de vias convencionais de administração, incluindo as vias oral e parentérica (v.g., intravenosa, subcutânea ou intramedular). Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por via intranasal, sob a forma de um supositório ou utilizando uma formulação "rápida", isto é, que permita que o medicamento se dissolva na boca sem necessidade de água.

Faz-se ainda notar que os compostos da presente invenção podem ser utilizados em formulações de libertação prolongada, libertação controlada e libertação retardada, formas essas que são bem conhecidas pelos especialistas na matéria.

Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em conjunto com outros agentes farmacêuticos para o tratamento de doenças, patologias e/ou distúrbios

aqui descritos. Assim sendo, também são proporcionados métodos de tratamento que incluem a administração dos compostos da presente invenção em combinação com outros agentes farmacêuticos. Como agentes farmacêuticos adequados que é possível utilizar em combinação com os compostos da presente invenção refere-se agentes anti-obesidade (incluindo supressores de apetite), agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglicémicos, agentes para a redução de lípidos e agentes anti-hipertensivos.

Como agentes para a redução de lípidos adequados que é possível combinar com os compostos da presente invenção refere-se, por exemplo, aqueles descritos na página 30, linha 20 até à página 31, linha 30 do documento WO 2011005611. Como agentes de redução de lípidos refere-se sequestradores de ácido biliar, inibidores de HMG-CoA reductase, inibidores de HMG-CoA sintase, inibidores da absorção de colesterol, inibidores de acil-coenzima A-colesterol-acil-transferase (ACAT), inibidores de CETP, inibidores de esqualeno-sintetase, agonistas de PPAR α , moduladores do receptor de FXR, moduladores do receptor de LXR, inibidores da síntese de lipoproteínas, inibidores do sistema de renina-angiotensina, agonistas parciais de PPAR δ , inibidores da reabsorção de ácido biliar, agonistas de PPAR γ , inibidores da síntese de triglicéridos, inibidores do transporte de triglicéridos microssómicos, moduladores da transcrição, inibidores de esqualeno-epoxidase, indutores do receptor de lipoproteínas de densidade reduzida, inibidores da agregação de plaquetas, inibidores de 5-LO ou FLAP, niacina ligada a crómio e outros agentes que afectam a composição de lípidos.

Como agentes anti-hipertensivos adequados que é possível combinar com os compostos da presente invenção refere-se, por exemplo, os descritos na página 31, linha 31 até à página 32, linha 18 do documento WO 2011005611. Como agentes anti-hipertensivos refere-se diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE), inibidores de endopeptidase neutral, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas do receptor de angiotensina II, bloqueadores adrenérgicos α/β , bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inibidores de aldosterona, inibidores do receptor mineralcorticóide, inibidores de renina e agentes de ligação a angiopoietina-2.

Como agentes anti-diabéticos adequados refere-se um inibidor de acetil-CoA carboxilase (ACC), tal como aqueles descritos nos documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 e WO2008065508, um inibidor de diacilglicerol-O-aciltransferase 1 (DGAT-1), tal como os descritos nos documentos WO09016462 ou WO2010086820, AZD7687 ou LCQ908, inibidor de diacilglicerol-O-aciltransferase 2 (DGAT-2), inibidores de monoacilglicerol-O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um activador de AMPK, uma sulfonilureia (v.g., aceto-hexamida, cloropropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida e tolbutamida), uma meglitinida, um inibidor de α -amilase (v.g., tendamistat, trestatina e AL-3688), um inibidor de α -glucósido hidrolase (v.g., acarbose), um inibidor de α -glucosidase (v.g., adiposina, camiglibose, emiglitato, miglitol, voglibose, pradimicina-Q

e salbostatina), um agonista de PPAR γ (v.g., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona), um agonista de PPAR α/γ (v.g., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 e SB-219994), uma biguanida (v.g., metformina), um modulador do péptido 1 de tipo glucagona (GLP-1), tal como um agonista (v.g., exendina-3 e exendina-4), liraglutide, albiglutide, exenatide (Byetta®), albiglutide, taspoglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, NN-9924, TTP-054, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) (v.g., trodusquemina, extracto de hirtiosal e compostos descritos por Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), inibidor de SIRT-1 (v.g., resveratrol, GSK2245840 ou GSK184072), um inibidor de dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (v.g., aqueles descritos no documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina e saxagliptina), um secretogogo de insulina, um inibido da oxidação de ácido gordo, um antagonista A2, um inibidor de c-jun amino-terminal cinase (JNK), activadores de glicocinase (GKa), tais como aqueles descritos nos documentos WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 ou GKM-001, insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogénio fosforilase (v.g., GSK1362885), um agonista do receptor de VPAC2, inibidores de SGLT2, tais como aqueles descritos por E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (Julho 2010), incluindo dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 e LX4211,

bem como aqueles descritos no documento WO2010023594, um modulador do receptor de glucagonam, tal como aqueles descritos por Demong, D.E. *et al.* Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, em particular agonistas, tais como aqueles descritos nos documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. *et al.* em Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (*v.g.*, MBX-2982, GSK1292263, APD597 e PSN821), derivados ou análogos de FGF21, tais como os descritos por Kharitonov, A. *et al.* *et al.*, Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores do receptor de TGR5 (também designado GPBAR1), em particular, agonistas, tais como aqueles descritos por Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tais como aqueles descritos por Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, TAK-875, moduladores de GPR120, em particular, agonistas, activadores do receptor de ácido nicotínico de elevada afinidade (HM74A), e inibidores de SGLT1, tais como GSK1614235. Uma outra listagem representativa de agentes anti-diabéticos que é possível combinar com os compostos da presente invenção pode ser encontrada, por exemplo, na página 28, linha 35 até à página 30, linha 19 do documento WO2011005611.

Como agentes anti-diabéticos preferidos refere-se metformina e inibidores de DPP-IV (*v.g.*, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina e saxagliptina). Outros agentes antidiabéticos podem incluir inibidores ou moduladores de enzimas carnitina-palmitoil-transferase, inibidores de fructose-1,6-difosfatase,

inibidores de aldose-reductase, inibidores do receptor mineralcorticóide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (v.g., PKC α , PKC β , PKC γ), inibidores de sintetase de ácido gordo, inibidores de serina-palmitoil-transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de ligação a retinol, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (v.g., SSTR1, SSTR2, SSTR3 e SSTR5), inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores da família IL1, incluindo IL1 beta, moduladores de RXR α . Além disso, como agentes antidiabéticos adequados refere-se os mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Como agentes anti-obesidade adequados (alguns dos quais também podem actuar como agentes antidiabéticos) refere-se inibidores de 11 β -hidroxi-esteróide-desidrogenase-1 (11 β -HSD tipo 1), inibidor de estearoil-CoA desaturase-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inibidores da reabsorção de monoamina (tais como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas adrenérgicos β_3 , agonistas de dopamina (tais como bromocriptina), análogos da hormona estimuladora de melanócitos, agonistas de 5HT $_{2c}$, antagonistas da hormona concentradora de melanina, leptina (a proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inibidores de lipase (tais como tetra-hidrolipstatina, isto é, orlistat), agentes anoréticos (tais como um agonista de bombesina), antagonistas do neuropéptido-Y (v.g., antagonistas de NPY Y5, tais como velneperit), PYY $_{3-36}$ (incluindo seus

análogos), modulador de BRS3, antagonista mistos de subtipos do receptor opióide, agentes tiromiméticos, de-hidroepiandrosterona ou um seu análogo, agonistas ou antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas do péptido-1 de tipo glucagona, factores neurotróficos ciliares (tais como Axokine™ comercializada por Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY e Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inibidores da proteína associada a agouti humana (AGRP), antagonistas ou agonistas inversos de histamina 3, agonistas de neuromedina U, inibidores de MTP/ApoB (v.g., inibidores de MTP selectivos para o intestino, tais como dirilotapide, JTT130, Usistapide, SLx4090), antagonista opióide, moduladores do receptor mu opióide, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação GSK1521498, inibidores de MetAp2, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, ZGN-433, agentes com actividade moduladora mista em 2 ou mais dos receptores de glucagona, GIP e GLP1, tais como MAR-701 ou ZP2929, inibidores do transportador norepinefrina, antagonistas/agonista inverso do receptor canabinóide-1, agonistas/antagonistas de grelina, oxintomodulina e análogos, inibidores da absorção de monoamina, tais como, mas sem que isso constitua qualquer limitação, tesofensina, um antagonista de orexina, agentes de combinação (tais como bupropion e zonisamida, pramlintide e metreleptina, bupropion e naltrexona, fentermina e topiramato), e semelhantes.

Como agentes anti-obesidade para utilização de acordo com as aspectos da combinação da presente invenção refere-se inibidores de MTP selectivos do intestino (v.g., dirilotapide, mitratapide e implitapide, R56918 (nº CAS

403987) e n° CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (v.g., N-benzil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-6-il]-N-isopropil-acetamida descrita na publicação da patente de invenção PCT n°. WO 2005/116034 ou na publicação da patente de invenção US n°. 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (v.g., lorcaserina), agonista de MCR4 (v.g., compostos descritos no documento US 6 818 658), inibidor de lipase (v.g., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (tal como aqui utilizado "PYY₃₋₃₆", inclui análogos, tais como PYY₃₋₃₆ pelglado, v.g., aqueles descritos na publicação da patente de invenção US 2006/0178501), antagonistas opióides (e.g., naltrexona), oleoil-estrona (n°. CAS 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (n°. CAS 221231-10-3) e sibutramina. De preferência, os compostos da presente invenção e as terapias de combinação são administrados em conjunto com exercício e com uma dieta adequada.

As variantes da presente invenção são ilustradas pelos exemplos seguintes. No entanto, faz-se observar que as variantes da invenção não deverão ser consideradas de um modo limitativo ou limitadas aos detalhes específicos destes exemplos, visto que outras suas alterações serão conhecidas ou aparentes à luz da presente descrição, para um especialista na matéria.

Salvo quando especificado de outro modo, os materiais de partida encontram-se normalmente disponíveis a partir de fontes comerciais, tais como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company,

Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), e AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England). Foram utilizados determinadas abreviaturas e acrónimos comuns, os quais podem incluir: AcOH (ácido acético), AIBN (azoisobutilnitrilo), CDMT (2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (diclorometano), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (sulfóxido de dimetilo), Et₂O (éter dietílico), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), IPA (álcool isopropílico), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazole-N,N,N',N'-tetrametil-urónio), KHMDs (hexametildissilazano de potássio), MeOH (metanol), MTBE (éter terc-butil-metílico), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidreto de sódio), NaHMDs (hexametildissilizano de sódio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfónio), TFA (ácido trifluoroacético) e THF (tetra-hidrofurano).

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de NMR foram registados num aparelho Varian Unity™ 400 (comercializado por Varian Inc., Palo Alto, CA) à temperatura ambiente e a 400 e 500 MHz ¹H, respectivamente. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (δ) em relação ao solvente residual como referência interna. As formas do pico são representados do seguinte modo: s, singuleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; s lr, singuleto largo; s m lr, singuleto muito largo; m lr, multiplete largo. Em alguns casos, apenas são apresentados os picos de ¹H NMR representativos.

Os espectros de massa foram registados por análise directa de fluxo utilizando modos de varrimento de ionização química à pressão atmosférica positivos e negativos (APcI). Utilizou-se um espectrómetro de massa Waters APcI/MS modelo ZMD equipado com um sistema de manuseamento de líquido Gilson 215 para se efectuar as experiências.

A análise de espectrometria de massa também foi obtida pelo método de gradiente de RP-HPLC para separação cromatográfica. A identificação do peso molecular foi registada por modos de varrimento de ionização por electropulverização (ESI) positiva e negativa. Utilizou-se um espectrómetro de massa Waters/Micromass ESI/MS modelo ZMD ou LCZ (Waters Corp., Milford, MA) equipado com um sistema de manuseamento de líquido Gilson 215 (Gilson, Inc., Middleton, WI) e com HP 1100 DAD (Hewlett Packard) para se efectuar as experiências.

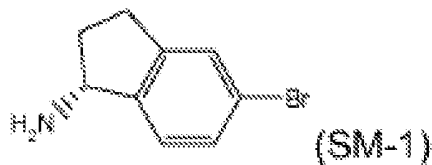
Quando se descreve a intensidade de iões que contêm cloro ou bromo, a proporção de intensidade esperada foi observada (aproximadamente 3:1 para iões que contêm $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ e 1:1 para iões que contêm $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) e apenas o ião de menos massa é apresentado. As rotações ópticas foram determinadas num polarímetro PerkinElmer™ 241 (comercializado por PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) utilizando a linha D de sódio (comprimento de onda = 589 nm) à temperatura indicada e são registados do modo seguinte $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentração ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$), e solvente.

A cromatografia em coluna pode ser efectuada em colunas de vidro através de gel de sílica Baker™ (40 μm , J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) ou através de gel de sílica 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ), em colunas Biotage™

(Biotage, Inc., Charlottesville, USA) ou utilizando um sistema de separação Combiflash da Isco (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), sob pressão reduzida de azoto. As purificações selecionadas foram efectuadas utilizando cromatografia líquida de preparação Shimadzu. As separações quirais podem ser efectuadas utilizando uma coluna Chiralpak AD, (S,S)-Whelk-O 1 ou Chiralcel OD. As referências ao "enantiómero 1" ou ao "enantiómero 2" dizem apenas respeito à ordem pela qual os compostos eluem a partir da coluna e não implicam uma estereoquímica absoluta relativa. A Celite® é uma marca comercial registada para uma forma de terra de diatomáceas disponibilizada por JT Baker, Phillipsburg, NJ.

Preparação de materiais de partida e de intermediários

Preparação de (1R)-5-bromoindano-1-amina (SM-1)



Num balão de fundo redondo com 5 entradas de 22 L, introduziu-se 5-bromo-1-indanona (1,0 kg, 4,72 mol), THF anidro (8 L) e (R)-metil-CBS-oxazaborolidina (730 mL, 0,73 mol) e arrefeceu-se até -10°C sob N₂. Adicionou-se, gota a gota, metilsulfureto de borano (10,0 M, 650 mL, 6,5 mol) ao longo de 1 hora, mantendo a temperatura inferior a -5°C. Agitou-se a mistura a uma temperatura entre -10°C e 0°C durante 3 horas e extinguiu-se com água (4 L), a uma velocidade tal de forma a manter a temperatura de reacção inferior a 5°C. Extraiu-se a mistura com EtOAc (3 x 3 L). Lavou-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (2

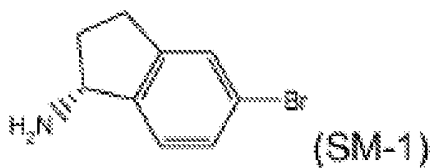
L), secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter um sólido amarelo. Fez-se passar o produto impuro através de uma coluna curta de gel de sílica (3 L de gel de sílica carregado com 1% de Et_3N em hexanos) e eluiu-se com EtOAc /hexanos (1/3). Concentrou-se o filtrado e misturou-se o resíduo com 10% de EtOAc em hexanos, filtrou-se e secou-se para se obter 585 g de um sólido esbranquiçado como (S)-5-bromo-indano-1-ol. Concentrou-se novamente as águas-mãe, misturou-se com 10% de EtOAc em hexanos e filtrou-se para se obter mais 200 g de sólido amarelo como (S)-5-bromo-indano-1-ol. Utilizou-se os lotes combinados (785 g, 78%) no passo seguinte sem mais purificação.

Arrefeceu-se uma solução de (S)-5-bromo-indano-1-ol (288 g, 1,35 mol) em tolueno (2 L) num banho de gelo sob N_2 e tratou-se com azida difenilfosfórica (DPPA, 400 mL, 1,85 mol), de uma só vez, seguida por uma solução de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (300 mL, 2,01 mol) em tolueno (600 mL). Manteve-se a temperatura de reacção entre 3°C e 10°C durante a adição com duração de 3 horas e aqueceu-se a mistura até 15°C ao longo de 3 horas (a análise por TLC indicou a ausência de material de partida). Diluiu-se a mistura com EtOAc (1 L) e lavou-se com água (3 x 2 L). Secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter 516 g de um óleo escuro. Purificou-se o produto impuro por coluna de gel de sílica (carregada com 1% de Et_3N em hexanos, eluente hexano) para se obter (R)-1-azido-5-bromo-indano (291 g, 90%) com o aspecto de um óleo, que se utilizou directamente no passo seguinte.

Dissolveu-se uma solução de (R)-1-azido-5-bromo-indano (154 g, 0,645 mol) em metanol (2,4 L) e adicionou-se

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (265 g, 1,18 mol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro (a análise por TLC indicou a ausência de material de partida) e concentrou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com NaOH aquoso 2 N (2,5 L) e com EtOAc (1,5 L). Agitou-se a mistura durante 1 hora e filtrou-se através de Celite® com o auxílio de EtOAc (3 x 250 mL). Separou-se a solução orgânica e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (3 x 2 L). Lavou-se os extractos orgânicos combinados com HCl 1 N (2 x 2 L) e depois com água (2 L). Ajustou-se o valor de pH das camadas aquosas combinadas até 11 com uma solução saturada de NaOH fria e extraiu-se a mistura com EtOAc (3 x 2 L). Secou-se os extractos orgânicos combinados sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter (87,5 g, 64,0%) de (1R)-5-bromoindano-1-amina com o aspecto de um óleo amarelo escuro, que solidificou após refrigeração. MS (ES+) 213,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 1,70-1,75 (m, 1 H), 2,40-2,45 (m, 1 H), 2,77-2,82 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H).

Preparação alternativa do material de partida (1R)-5-bromoindano-1-amina (SM-1)



Num balão de fundo redondo, carregou-se 5-bromo-1-indanona (50,0 g, 0,24 mol), THF anidro (500 mL) e (R)-metil-CBS-oxazaborolidina (10,0 g, 0,04 mol) e aqueceu-se a solução até 35°C sob N_2 . Adicionou-se, gota a gota, metilsulfureto de borano (10,0 M, 650 mL, 6,5 mol) ao longo

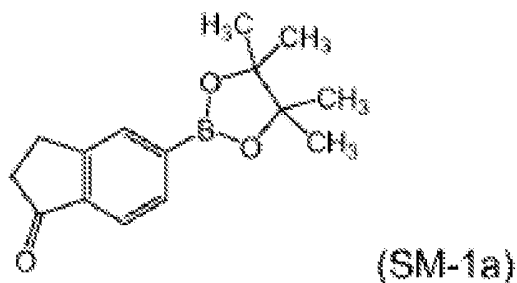
de 1,5 horas. Agitou-se a mistura a 35°C durante 1 hora. Depois de se consumir o material de partida (análise por TLC), arrefeceu-se a reacção até 0°C e extinguiu-se com água (200 mL) a uma velocidade tal de forma a manter a temperatura de reacção inferior a 5°C. Extraíu-se a mistura com EtOAc (4 x 200 mL). Lavou-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter um sólido amarelo. Dissolveu-se os sólidos em CHCl_3 quente (150 mL) e hexano (300 mL) e, durante o arrefecimento até à temperatura ambiente, deu-se a precipitação dos sólidos a partir da solução. Depois de se arrefecer mais até 0°C, recolheu-se os sólidos por filtração sob uma pressão hipobárica para se obter (S)-5-bromo-indano-1-ol (22 g, 44%) com o aspecto de um sólido amarelo claro. Este material foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Arrefeceu-se uma solução de (S)-5-bromo-indano-1-ol (15,0 g, 70,4 mmol) em tolueno (150 mL) num banho de gelo sob N_2 e tratou-se com azida difenilfosfórica (DPPA, 22,0 g, 91,5 mmol), de uma só vez, seguida por 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno (15,0 g, 98,6 mmol). Manteve-se a temperatura de reacção entre 3°C e 10°C durante as 3 horas de adição e aqueceu-se a mistura até 15°C durante a hora seguinte (a análise por TLC indicou a ausência de material de partida). Diluiu-se a mistura com EtOAc (300 mL) e lavou-se com água. Secou-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter um óleo escuro. Purificou-se o produto impuro por coluna de gel de sílica (carregado com 1% de Et_3N em hexanos, eluente hexano) para se obter (R)-1-azido-5-bromo-indano (14 g, 83%) com o

aspecto de um óleo, que se utilizou directamente no passo seguinte.

Dissolveu-se uma solução de (*R*)-1-azido-5-bromo-indano (14,0 g, 58,8 mmol) em metanol (150 mL) e tratou-se com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (23,0 g, 106 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro (a análise por TLC indicou a ausência de material de partida) e concentrou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com NaOH aquoso 2 N (300 mL) e extraiu-se com EtOAc (2 x 300 mL). Lavou-se os extractos orgânicos combinados com HCl 1 N e depois com água (2 L). Ajustou-se o valor de pH das camadas aquosas combinadas até 11 com uma solução saturada de NaOH fria e extraiu-se a mistura com EtOAc (2 x 300 mL). Secou-se os extractos orgânicos combinados sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter 10,0 g (80%) de (1*R*)-5-bromoindano-1-amina com o aspecto de um óleo amarelo escuro, que solidificou durante a refrigeração. MS (ES+) 213,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,70-1,75 (m, 1 H), 2,40-2,45 (m, 1 H), 2,77-2,82 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2H).

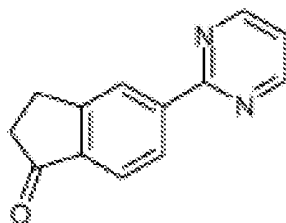
Preparação de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a):



Num balão de fundo redondo seco num forno, carregou-se 5-bromo-1-indanona (9,75 g, 46,2 mmol), bis-(pinacolato)-

diboro (12,9 g, 50,8 mmol), acetato de potássio (13,6 g, 139 mmol) e 150 mL de dioxano anidro. Purgou-se a mistura resultante de oxigénio com uma corrente de azoto gasoso durante 15 minutos. Adicionou-se Pd(dppf)Cl₂ (1,89 g, 5% molar) e manteve-se sob purga de azoto durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a reacção ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 4 horas (temperatura de banho de silício de 95°C). A análise por LCMS da mistura de reacção mostrou que a reacção estava completa. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etilo (150 mL) e água (200 mL). Formou-se uma mistura escura quase preta. Filtrou-se a mistura através de uma camada de Celite® com enxaguamento com acetato de etilo. Transferiu-se a mistura para um funil de separação. Separou-se a fase orgânica e lavou-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavou-se as soluções orgânicas combinadas com salmoura, secou-se sobre MgSO₄ anidro e descolorou-se com carvão enquanto quente. Filtrou-se e removeu-se o solvente para se obter 14,5 g de um sólido castanho pegajoso. Triturou-se este sólido com uma mistura de éter dietílico/heptanos. Removeu-se por filtração o pó castanho claro e secou-se sob uma pressão hipobárica elevada (4,35 g). Concentrou-se o filtrado até à secura e purificou-se por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) (heptanos/acetato de etilo) para se obter mais 6,6 g de produto (SM-1a) com o aspecto de um sólido castanho/cor-de-laranja (11,0 g, 91%). MS (ES+) 259,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36 (s, 12H), 2,69 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,93 (s, 1 H).

Preparação de material de partida 5-pirimidina-2-ilindano-1-ona (SM-1b) :

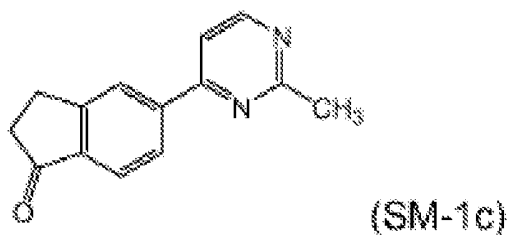


(SM-1b)

A um balão de fundo redondo de 500 mL adicionou-se 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 12,9 g, 35,0 mmol), 2-cloropirimidina (4,00 g, 35,0 mmol) e 400 mL de dimetoxietano. Fez-se borbulhar azoto gasoso seco através da solução durante 10 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio (2 M em água, 140 mmol) e depois catalisador Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol). Desgaseificou-se a mistura de reacção durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a reacção até 95°C (temperatura de banho de óleo de silício) durante 2 horas. Adicionou-se uma segunda alíquota de 2-cloropirimidina (1 g, 8,73 mmol) e de Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol) à mistura de reacção e manteve-se sob aquecimento durante mais 2 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente de um dia para o outro e adicionou-se 200 mL de água. Filtrou-se a mistura através de uma camada de Celite® e separou-se a fase orgânica. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavou-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secou-se sobre MgSO₄ anidro e evaporou-se para se obter 13,2 g de um sólido castanho alaranjado. Triturou-se este material com hexano para se obter 6,72 g de um sólido castanho claro (SM-1b). Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia através de sílica (acetato de etilo/heptanos) num sistema de purificação

Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) para se obter mais 600 mg de produto (7,32 g, 98%). MS (ES+) 211,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,77 (t, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,87 (d, 2 H).

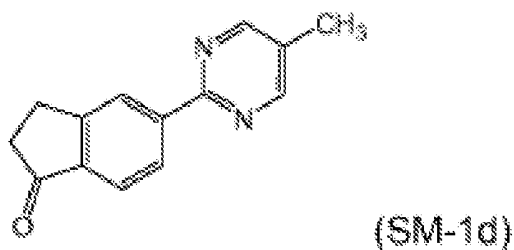
Preparação de 5-(2-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-ona (SM-1c):



A um frasco de 50 mL que contém 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 600 mg, 2,32 mmol) adicionou-se 2-metil-6-cloropirimidina (298 mg, 2,32 mmol) e carbonato de sódio (984 mg, 9,28 mmol). Dissolveu-se a mistura em 20 mL de 1,4-dioxano e 2,2 mL de água. Purgou-se a mistura com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio (53,2 mg, 0,046 mmol) e desgaseificou-se a solução durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 16 horas e concentrou-se até à secura. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Extraíu-se a camada de água com acetato de etilo e lavou-se as camadas orgânicas combinadas duas vezes com água e uma vez com salmoura. Secou-se a solução sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter 550 mg de um sólido cor-de-laranja. Colocou-se em suspensão o material numa quantidade mínima de acetato de etilo e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas para se obter um

sólido amarelo claro (SM-1c, 253 mg, 49%). MS (ES) 225,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,74-2,78 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 7,55 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,01-8,04 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H).

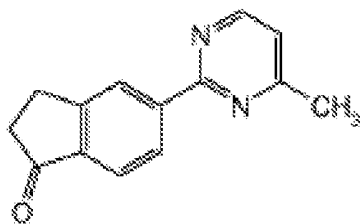
Preparação de 5-(5-metil-pirimidina-2-il)-indano-1-ona (SM-1d):



A um frasco de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 1,50 g, 5,81 mmol), 2-cloro-5-metilpirimidina (747 mg, 5,81 mmol), carbonato de sódio (2,47 g, 23,3 mmol), 27 mL de dioxano e 3 mL de água. Desgaseificou-se a mistura com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio (356 mg, 0,31 mmol) e desgaseificou-se a mistura com azoto durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e repartiu-se entre acetato de etilo e água. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2x). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secou-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto final por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), efectuando a eluição com 20%-35% de acetato de etilo em heptanos, para se obter um sólido branco (SM-1d, 1,12 g, 86%). MS (ES⁺) 225,2 (M+H⁺). ¹H NMR

(CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 7,85 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,68 (s, 2H).

Preparação de 5-(4-metil-pirimidina-2-il)-indano-1-ona (SM-1e):

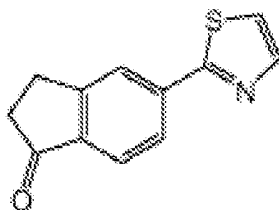


(SM-1e)

A um frasco de 25 mL que contém 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 50,0 mg, 0,19 mmol) adicionou-se 2-bromo-4-metilpirimidina (33,6 mg, 0,16 mmol) e carbonato de sódio (23 mg, 0,76 mmol). Dissolveu-se a mistura em 2 mL de DME e 0,5 mL de água. Purgou-se a mistura com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se Pd(dppf)Cl₂ (2,9 mg, 5 mol%) e desgaseificou-se a solução durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 16 horas. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e repartiu-se entre acetato de etilo e água. Extraíu-se a camada de água com acetato de etilo e lavou-se as camadas orgânicas combinadas duas vezes com água e uma vez com salmoura. Secou-se a solução sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto final por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln, NE), efectuando a eluição com 0%-50% de acetato de etilo em heptanos. Obteve-se o produto com o aspecto de um sólido branco (SM-1e, 8,7 mg, 20%). MS (ES+) 225,2 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,61 (s, 3 H), 2,74-2,78 (m,

2 H), 3,20 (t, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H).

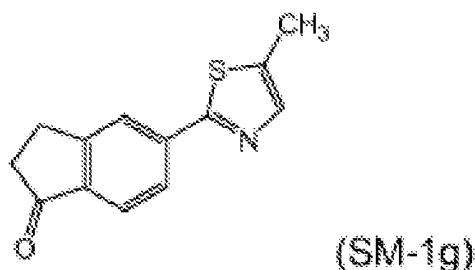
Preparação de 5-(1,3-tiazol-2-il)-indano-1-ona (SM-1f):



(SM-1f)

Combinou-se 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 350 mg, 0,95 mmol) e 2-bromotiazole (156 mg, 0,95 mmol) em DME (10 mL) e purgou-se a mistura com azoto durante 10 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio (2 M, 0,95 mL) e Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 5 mol%). Purgou-se a solução com azoto durante 10 minutos e aqueceu-se ao refluxo durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura de e manteve-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Repartiu-se a mistura de reacção entre acetato de etilo e água e separou-se. Lavou-se a camada aquosa com 15 mL de acetato de etilo (2x) e lavou-se as porções orgânicas combinadas com salmoura e secou-se sobre MgSO₄. Filtrou-se e removeu-se o solvente para se obter o produto impuro com o aspecto de uma pasta castanha, que se purificou por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln NE), efectuando a eluição com um gradiente de heptanos/acetato de etilo. Obteve-se o produto final com o aspecto de um sólido amarelo claro em flocos (SM-1f, 195 mg, 95%). MS (ES+) 216,2, ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,72-2,75 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,42 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,94-7,97 (m, 1 H), 8,10 (s lr., 1 H).

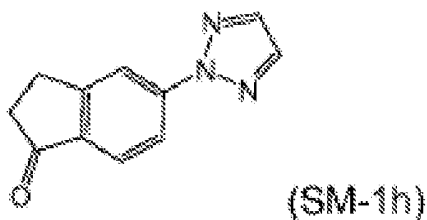
Preparação de 5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-indano-1-ona (SM-1g):



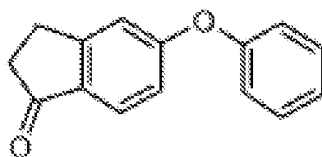
Num frasco de 200 mL, dissolveu-se uma mistura de 2-cloro-5-metiltiazole (1,00 g, 7,48 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 1,93 g, 7,48 mmol) e carbonato de sódio (3,18 g, 30 mmol) em 68 mL de dioxano e 6,8 mL de água. Desgaseificou-se a mistura durante 15 minutos com azoto. Adicionou-se tetraquis-(trifenilfosfina) de paládio (174 mg, 0,15 mmol) e desgaseificou-se a solução durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 16 horas. Depois de se arrefecer, concentrou-se a mistura até à secura e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Extraiu-se a camada de água uma vez com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas duas vezes com água, uma vez com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se para se obter o produto imputo com o aspecto de um sólido cor-de-laranja (1,96 g). Colocou-se em suspensão o material numa quantidade mínima de acetato de etilo e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Removeu-se por filtração o sólido resultante e secou-se para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (609 mg, 35%). MS (ES+) 230,2 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H), 2,71-2,75 (m,

2H), 3,18 (t, 2H), 7,56-7,57 (m, 1 H), 7,76-7,79 (m, 1 H), 7,85-7,89 (m, 1 H), 8,02 (s lr., 1 H).

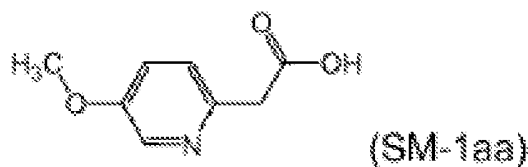
Preparação de 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-indano-1-ona (SM-1h) :



A uma solução de 5-bromo-1-indanona (5,0 g, 24 mmol) e 1H-triazole (4,90 g, 71,1 mmol) em 20 mL de DMF adicionou-se $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (838 mg, 2,37 mmol), óxido de cobre(II) (188 mg, 2,36 mmol) e carbonato de potássio (3,27 g, 23,7 mmol). Desgaseificou-se a mistura de reacção com azoto durante 10 minutos. Agitou-se a mistura a 90°C durante 6,5 horas e a 80°C durante 15 horas. Diluiu-se a mistura de reacção arrefecida com acetato de etilo e água. Fez-se passar a mistura bifásica através de uma camada fina de Celite®, a qual foi lavada minuciosamente com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e removeu-se o solvente para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia através de sílica utilizando uma coluna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), efectuando a eluição com um gradiente de 0%-40% de acetato de etilo/heptanos, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido amarelo pálido (2,60 g, 55%). MS (ES+) 200,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 2,85 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 7,83-7,90 (m, 3H), 8,15 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

Preparação de 5-fenoxi-indano-1-ona (SM-1i):**(SM-1i)**

Num frasco de fundo redondo seco num forno, combinou-se 5-hidroxi-1-indanona (112 mg, 0,76 mmol), ácido fenilborónico (170 mg, 1,51 mmol) e acetato de cobre(II) anidro (195 mg, 1,13 mmol) em 2,5 mL de diclorometano. adicionou-se piridina anidra (0,11 mL, 1,5 mmol) e agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e purificou-se por cromatografia numa coluna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (gradiente de 0%-40% de acetato de etilo/heptanos) para se obter o produto desejado (SM-1i, 170 mg, 97%) com o aspecto de um óleo límpido, que solidificou em repouso. MS (ES+) 225,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,48 - 2,70 (m, 2 H), 2,87 - 3,08 (m, 2 H), 6,78 - 7,01 (m, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 7,15 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,53 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H).

Preparação de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa):**(SM-1aa)**

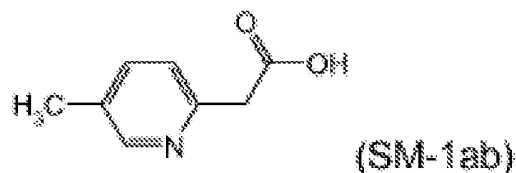
Purgou-se uma solução de cianoacetato de terc-butilo (3,75 mL, 26,2 mmol) em 20 mL de dioxano anidro com azoto. À solução adicionou-se 21,5 mL de terc-butóxido de potássio

(21,5 mmol, 1 M em THF). Depois de se agitar durante 5 minutos, adicionou-se 2-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 10,7 mmol), dissolvida em 4 mL de dioxano, seguindo-se dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paládio-CH₂Cl₂ (complexo 1:1) (239 mg, 0,29 mmol). Aqueceu-se a mistura a 70°C de um dia para o outro e depois adicionou-se uma segunda alíquota de catalisador (120 mg, 0,15 mmol). Depois de se aquecer durante mais 3 horas, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se ácido acético 2 N (80 mL). Filtrou-se a mistura, lavando com água (2x), e secou-se o produto impuro obtido numa corrente de ar (1,22 g). Extraíu-se o filtrado duas vezes com acetato de etilo. Lavou-se os extractos combinados com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se até se obter um óleo preto, que se combinou com os sólidos anteriores para se obter 3,46 g de material impuro. Utilizou-se directamente este material no passo seguinte.

Colocou-se em suspensão o ciano-(5-metoxipiridina-2-il)-acetato de terc-butilo impuro (3,46 g) numa mistura de 45 mL de água e 45 mL de HCl concentrado. Aqueceu-se a mistura a 60°C durante 1 hora e ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se a água sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se novamente o resíduo sólido oleoso numa quantidade mínima de água (~50-70 mL) e adicionou-se NaOH 2 N para ajustar o pH até aproximadamente 14. Lavou-se a solução com éter dietílico e acidificou-se novamente até pH 4 com HCl 2 N e concentrou-se até à secura para se obter um sólido branco. Triturou-se este sólido em THF quente (3x) e arrefeceu-se os sobrenadantes combinados num banho de gelo para se dar início à cristalização. Decorridos 20 minutos, recolheu-se

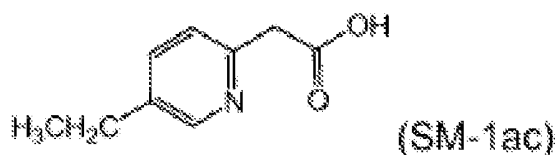
o sólido por filtração, lavando com heptanos, para se obter o ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (1,25 g). Uma segunda colheita de produto precipitou a partir do filtrado (0,39 g). Concentrou-se o filtrado e triturou-se o material com acetato de etilo quente e heptanos para se proporcionar uma terceira colheita de produto com o aspecto de um sólido castanho (0,11 g de pureza inferior). O rendimento total em SM-1aa foi de 1,75 g (98%). MS (ES+) 168,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,66 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,27 (d, 1 H), 7,33-7,36 (m, 1H), 8,18 (d, 1 H).

Preparação de ácido (5-metilpiridina-2-il)-acético (SM-1ab):



Preparou-se o ácido (5-metilpiridina-2-il)-acético utilizando procedimentos análogos aos utilizados para a preparação de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1ab) substituindo 2-bromo-5-metoxipiridina por 2-bromo-5-metilpiridina. *Nota: o composto em epígrafe é propenso a descarboxilação mediada por base e deverá ser armazenado no frigorífico. Deverá ter-se cuidado durante o manuseamento do material. MS (ES+) 152,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,21 - 2,30 (m, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,52 - 7,67 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

Preparação de ácido (5-etilpiridina-2-il)-acético (SM-1ac):



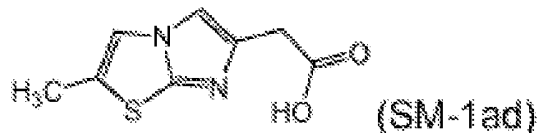
Purgou-se uma solução de cianoacetato de terc-butilo (11,6 mL, 81,2 mmol) em 110 mL de dioxano anidro com azoto. À solução adicionou-se 164 mL de terc-butóxido de potássio (164 mmol, 1 M em THF). Depois de se agitar durante 5 minutos, adicionou-se 2,5-dibromopiridina (19,4 g, 82,9 mmol) seguida por $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ (1,86 g, 2,27 mmol). Aqueceu-se a mistura cor-de-laranja a 70°C e esta tornou-se muito espessa. Decorridos 20 minutos, removeu-se o banho de aquecimento e arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente. Colocou-se a mistura de reacção num banho de arrefecimento e adicionou-se 380 mL de AcOH 2 N. Agitou-se a mistura durante 10 minutos e removeu-se os sólidos por filtração. Lavou-se o resíduo da massa de filtragem cor-de-laranja várias vezes com água e depois com heptanos. Dissolveu-se o sólido cor-de-laranja em diclorometano, lavou-se a solução com água e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se para se obter um sólido cor-de-laranja escuro (20,1 g), que se utilizou directamente no procedimento seguinte.

Dissolveu-se o éster terc-butilico do ácido (5-bromo-piridina-2-il)-ciano-acético impuro (20,1 g) em THF anidro (300 mL) e arrefeceu-se a solução vermelho escuro num banho de água gelada. Depois de se purgar com uma corrente de azoto, adicionou-se lentamente dietil-zinco (88,0 mL, 88,0 mmol, 1 M em hexano) ao longo de 50 minutos. Manteve-se a temperatura interna inferior a 4°C. Adicionou-se o catalisador dicloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-paládio- CH_2Cl_2 (complexo 1:1) (1,61 g, 1,97 mmol)

e aqueceu-se a mistura a 50°C durante 35 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção num banho de gelo e adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Agitou-se a mistura durante 10 minutos e adicionou-se EtOAc. Filtrou-se a mistura através de Celite® com o auxílio de EtOAc. Separou-se as camadas de filtrado, lavou-se a camada orgânica com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se a solução orgânica até à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia numa coluna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln) (gradiente de EtOAc/heptanos) para se obter o éster terc-butílico do ácido ciano-(5-etil-piridina-2-il)-acético com o aspecto de um sólido amarelo escuro (7,31 g). Utilizou-se directamente este material no passo seguinte.

Misturou-se éster terc-butílico do ácido ciano-(5-etil-piridina-2-il)-acético (7,3 g) com 70 mL de água e 70 mL de HCl 12 N e aqueceu-se a 104°C durante 3 horas antes de se remover os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se água para se dissolver os sólidos e ajustou-se o pH a 9-10 com NaOH 2 N. lavou-se a solução com 2-metil-THF (2x). Ajustou-se o pH da solução aquosa a 4 com HCl 2 N e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um sólido oleoso. Triturou-se o resíduo com clorofórmio quente e heptanos para se obter o ácido (5-etilpiridina-2-il)-acético (SM-lac) com o aspecto de um sólido brônzeo (3,88 g, 31%, 3 passos). MS (ES+) 166,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,16 (t, 3 H), 2,57 (q, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 12,44 (s lr., 1 H).

Preparação de cloridrato do ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acético (SM-1ad) :



Adicionou-se uma solução de bromo (436 g, 2,73 mol) em ácido acético (750 mL) a uma solução de 3-oxobutanoato de etilo (355 g, 2,73 mol) em ácido acético (1000 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 72 horas e concentrou-se sob pressão reduzida a 45°C para se remover o ácido acético. Repartiu-se o resíduo entre cloreto de metileno (400 mL) e água (250 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 300 mL), com água (300 mL) e com salmoura (125 mL) e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se a solução e concentrou-se para se obter 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo com o aspecto de um óleo amarelo (421 g).

A uma solução de 2-amino-5-metiltiazole (150 g, 1,31 mol) em acetona (1500 mL) adicionou-se lentamente 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo (345 g, 1,65 mol). Manteve-se a temperatura da mistura de reacção entre 22°C e 40°C. A mistura transformou-se numa pasta espessa e adicionou-se acetona (300 mL) para facilitar a agitação. Depois de se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, filtrou-se a mistura e lavou-se a massa de filtragem com acetona para proporcionar um sólido branco. Lavou-se o sólido com hexanos e secou-se num forno sob vácuo a 40°C durante 4 horas para se obter o bromidrato do éster etílico do ácido 4-(2-amino-5-metil-tiazol)-3-oxobutírico (272 g).

A bromidrato do éster etílico do ácido 4-(2-amino-5-metil-tiazol)-3-oxobutírico (272 g, 0,84 mol) adicionou-se etanol anidro (675 mL) e aqueceu-se a mistura espessa a 90°C durante 2 horas. Durante este período de tempo, os sólidos dissolveram-se na solução. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter um semi-sólido castanho, que se triturou com etanol para se obter um sólido fofo branco, o qual se recolheu por filtração. Lavou-se os sólidos com Et₂O e secou-se sob uma pressão hipobárica a 40°C durante 4 horas para se obter o bromidrato de (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetato de etilo (226 g).

Dissolveu-se bromidrato de (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetato de etilo (226 g, 0,74 mol) em água (350 mL) e ajustou-se o pH da solução a 7 por meio da adição de carbonato de potássio (51,0 g, 0,37 mol). Extraiu-se a solução aquosa com cloreto de metileno (300 mL), lavou-se a fase orgânica com salmoura (150 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetato de etilo com o aspecto de um óleo castanho (151,3 g).

Dissolveu-se (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetato de etilo (151,3 g, 0,67 mol) em HCl aquoso a 10% (435 mL) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um óleo amarelo. Adicionou-se etanol (100 mL) e éter dietílico (200 mL), recolheu-se por filtração o precipitado branco resultante e secou-se num forno sob vácuo de um dia para o outro para se obter 144,3 g (93%) do produto final, (cloridrato do ácido 2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-

il)-acético). MS (ES+) 197,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,48 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

Preparação de ácido 2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-6-il)-acético (SM-1ae):



(SM-1ae)

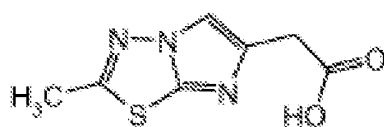
A uma solução de éster etílico do ácido 3-oxo-butírico (10,0 g, 78 mmol) em 100 mL de clorofórmio adicionou-se, gota a gota, bromo (2,02 mL, 78 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 60 horas com uma tampa no frasco (agitação extendida à temperatura ambiente num sistema aberto com fluxo de oxigénio facilita a migração de bromo de C-2 para C-4). Repartiu-se a mistura de reacção entre clorofórmio e água e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio. Concentrou-se a solução orgânica para se obter o éster etílico do ácido 4-bromo-3-oxo-butírico (12,5 g, 45%). Retomou-se o produto impuro no passo seguinte sem mais purificação.

Num tubo fechado estanquemente, combinou-se uma mistura de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (300 mg, 2,6 mmol), éster etílico do ácido 4-bromo-3-oxo-butírico (908 mg, 2,6 mmol) e 5 mL de MeOH e aqueceu-se a 80°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se o MeOH sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano e lavou-se a solução orgânica com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2x). Secou-se a solução orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto por cromatografia numa Combiflash

(Teledyne ISCO, Lincoln, NE) utilizando 0%-100% de EtOAc/heptanos. Obteve-se tanto o produto desejado como o éster metílico do ácido (2-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-6-il)-acético (formado por transesterificação com o solvente MeOH) com uma massa total de 333 mg (54%). Utilizou-se directamente o produto impuro no passo seguinte.

A um éster metílico/éster etílico do ácido (2-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acético (600 mg, 2,84 mmol) em 5 mL de MeOH adicionou-se NaOH aquoso (3M, 2,8 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura adicionou-se resina de permuta iónica Amberlyst 15 (húmida) (Aldrich) até o valor de pH atingir 5. Removeu-se a resina por filtração e concentrou-se o filtrado para se obter o composto em epígrafe (300 mg, 56%) SM-1ae, que não necessitou de mais purificação. MS (ES+) 198,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,66 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 7,86 (s, 1 H), 12,31 (s lr., 1 H).

Preparação alternativa de ácido 2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acético (SM-1ae):



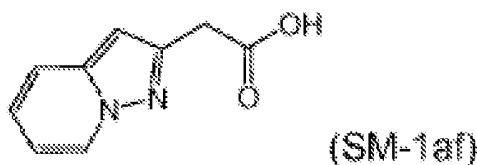
(SM-1ae)

Combinou-se uma mistura de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (10 g, 86,8 mmol), éster etílico do ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (42,9 g, 261 mmol) e 50 mL de EtOH num tubo fechado estanquemente e aqueceu-se a 90°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se o EtOH sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se o resíduo em

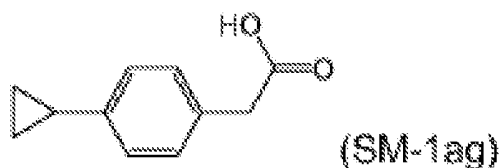
diclorometano e lavou-se a solução orgânica com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2x). Secou-se a solução orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto por cromatografia numa Combiflash (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) utilizando 0%-100% de EtOAc/heptanos, para se obter 4,1 g de éster etílico do ácido (2-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acético.

A um éster etílico do ácido (2-metil-imidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-6-il)-acético (4,0 g, 17,76 mmol) em 30 mL de EtOH adicionou-se NaOH aquoso (1 M, 19,5 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora ou até a análise por LC-MS indicar um consumo completo do material de partida. À mistura adicionou-se resina de permuta iônica Amberlyst 15 (húmida) (Aldrich) até o valor de pH atingir 5. Removeu-se a resina por filtração e concentrou-se o filtrado para se obter 1,7 g (50%) do composto em epígrafe (SM-1af). Efectuou-se nova purificação por trituração com água e éster etílico para se obter um sólido branco. MS (ES+) 198,1 (M+H)⁺ ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,66 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 7,86 (s, 1 H), 12,31 (s lr., 1 H).

Preparação de ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-il acético (SM-1af) :



Preparou-se o composto anterior (SM-1af) de acordo com o procedimento descrito por Stefan Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12(17), 2377 (2002).

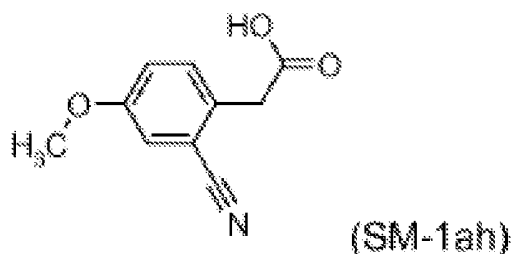
Preparação de ácido (4-ciclopropilfenil)-acético (SM-1ag):

A uma solução de (4-iodofenil)-acetato de metilo (1,5 g, 5,4 mmol), ácido ciclopropilborónico (607 mg, 7,06 mmol), fosfato de potássio (4,04 g, 29,7 mmol) e triciclohexilfosfina (152 mg, 10% mol) em 25 mL de tolueno, sob azoto, adicionou-se água (1,25 mL) e acetato de paládio (61 mg, 5% mol). Aqueceu-se a mistura a 100°C durante 10 horas. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, adicionou-se água e acetato de etilo e filtrou-se a mistura através de uma camada de Celite® para se remover o material insolúvel. Separou-se as camadas e lavou-se a camada aquosa 2x com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente para se obter 1,5 g de uma pasta amarela escura, que se purificou por cromatografia através de sílica numa coluna ISCO (Teledyne Corp., Thousand Oaks, CA), efectuando a eluição com um gradiente de 0/100 a 30/70 de acetato de etilo/heptanos, para se obter (4-ciclopropilfenil)-acetato de metilo com o aspecto de um semi-sólido amarelo (718 mg, 69%).

Dissolveu-se (4-ciclopropilfenil)-acetato de metil (710 mg, 3,73 mmol) em 5 mL de THF, 5 mL de MeOH e NaOH 1 N aquoso (7,46 mmol) e aqueceu-se a mistura resultante a 45°C de um dia para o outro. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e diluiu-se o resíduo com água (50 mL). Acidificou-se o material aquoso com HCl 1 N até

pH~3. Deu-se a formação de um precipitado castanho-escuro, o qual se recolheu por filtração e se secou num forno sob uma pressão hipobárica durante 3 dias para se obter ácido (4-ciclopropilfenil)-acético (SM-1ag, 395 mg, 60%). MS (ES-) 175,2 (M-H). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,57-0,61 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1 H), 3,45 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 12,20 (s lr., 1 H).

Preparação de ácido 2-(2-ciano-4-metoxifenil)-acético (SM-1ah) :



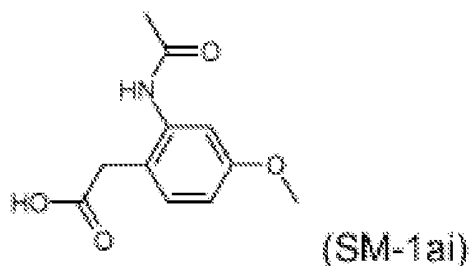
A uma solução de ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (1,07 g, 4,37 mmol) em 25 mL de MeOH adicionou-se duas gotas de H_2SO_4 concentrado e aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo. Decorridas 18 horas, removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter 920 mg de éster metílico do ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)-acético. Utilizou-se directamente este material no passo seguinte sem mais purificação.

A um frasco de micro-ondas, adicionou-se éster metílico do ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (200 mg, 0,77 mmol), cianeto de cobre(I) (138 mg, 1,54 mmol), uma barra de agitação e 1 mL de N-metil-pirrolidinona. Fechou-se o frasco com tolha e aqueceu-se a 170°C durante 15 minutos num reactor de micro-ondas. Purificou-se directamente a solução escura resultante numa coluna de 12 g da ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), utilizando um

gradiente de 0%-20% de MeOH em diclorometano. O produto desejado eluiu em 100% de diclorometano para se obter 120 mg (76%) de éster metílico do ácido (2-ciano-4-metoxi-fenil)-acético com o aspecto de um óleo cor-de-laranja.

Dissolveu-se o éster metílico do ácido (2-ciano-4-metoxi-fenil)-acético (120 mg, 0,585 mmol) em 10 mL de THF e 2 mL de água e adicionou-se mono-hidrato de LiOH (101 mg, 2,34 mmol). Aqueceu-se a mistura a 55°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se o resíduo em 30 mL de água e ajustou-se o valor de pH até ~ 14 com NaOH aquoso 1 N. Lavou-se a camada aquosa com 50 mL de acetato de etilo. Deitou-se fora o extracto orgânico e tratou-se a fase aquosa com HCl 1 N (aq.) até pH ~ 2-3. Lavou-se a solução aquosa com 75 mL de acetato de etilo, secou-se a solução orgânica (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se para se obter 86 mg (77%) do composto em epígrafe (SM-1ah) com o aspecto de um sólido amarelo. MS (ES+) 192,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 10,22 (s lr., 1 H).

Preparação de ácido (2-acetilamino-4-metoxi-fenil)-acético (SM-1ai):



Adicionou-se, gota a gota, cianoacetato de etilo (2,56 mL, 24,0 mmol) a uma suspensão de 959 mg de NaH (a 60%, 24,0 mmol) em 10 mL de DMF. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se CsF (61 mg, 0,4 mmol) e uma solução de 4-cloro-3-nitro-anisole (1,5 g, 8,0 mmol) em 2 mL de DMF e agitou-se a mistura de um dia para o outro a 70°C. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e extinguiu-se por adição de 5 mL de água. Adicionou-se HCl 1 N (5 mL) para ajustar o pH a 3-4 e diluiu-se a mistura com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na₂SO₄ e secou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 50 g de sílica Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 0%-40% de EtOAc em heptano ao longo de 40 minutos, para se obter 1,83 g (87%) de éster etílico do ácido ciano-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético.

A éster etílico do ácido ciano-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético (945 mg, 3,58 mmol) adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio. Agitou-se a mistura de um dia para o outro a 55°C. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 10 g de sílica Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 0-40% de EtOAc em heptanos, para se obter 258 mg (37%) de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetonitrilo.

A uma suspensão de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetonitrilo (258 mg, 1,34 mmol) em 3 mL de água adicionou-se 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Decorridos 20

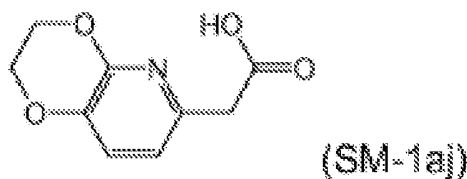
minutos, tratou-se a mistura de reacção com gelo dando origem à precipitação de sólidos castanhos. Após filtração, obteve-se 149 mg de ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético com o aspecto de um sólido castanho. Dissolveu-se o ácido em metanol (2 mL) e adicionou-se cloreto de tionilo (0,15 mL, 2,05 mmol). Agitou-se a mistura de um dia para o outro e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre 50 mL de acetato de etilo e 10 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 154 mg (97%) de éster metílico do ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético.

A uma suspensão do éster metílico do ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético (154 mg, 0,68 mmol) em 3 mL de ácido acético adicionou-se anidrido acético (3,0 mL, 30,0 mmol) e zinco (nanopó, 220 mg, 3,36 mmol), em porções, ao longo de 5 minutos a 0°C. Manteve-se a mistura de reacção durante 30 minutos a 0°C e durante 1,5 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se uma quantidade suplementar de pó de zinco (110 mg, 1,68 mmol) e agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro à temperatura ambiente. Após filtração, repartiu-se a mistura entre 50 mL de acetato de etilo e 10 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 10 g de sílica Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 0%-40% de EtOAc em heptano, para se obter 49 mg (68%) de éster metílico do ácido (2-acetilamino-4-metoxi-fenil)-acético. ^1H NMR

(CDCl₃) δ 2,23 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,66 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H).

A uma solução de éster metílico do ácido (2-acetilamino-4-metoxi-fenil)-acético (49 mg, 0,21 mmol) em 1,5 mL de metanol adicionou-se NaOH aquoso 1 N (1,5 mL, 1,5 mmol). Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente e ajustou-se o pH até ~4 por meio da adição de resina de permuta iônica Amberlyst 15. Após filtração, concentrou-se o filtrado para se obter 46 mg (100%) de ácido (2-acetilamino-4-metoxi-fenil)-acético, que foi utilizado sem mais purificação.

Preparação de ácido 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridina-6-il)-acético (SM-1aj):



A uma mistura de 6-metilpiridina-3-ol (235 g, 2,75 mol) e água (5,28 L), a 0°C, adicionou-se Na₂CO₃ (440 g, 5,5 mol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de I₂ (760 g, 3,85 mol) e KI (760 g, 5,83 mol) em água (5,28 L) à mistura de reacção durante um período de tempo de 1 hora. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter 2-iodo-6-metilpiridina-3-ol (390 g, 77,0%) com o aspecto de um sólido amarelo, que foi utilizado sem mais purificação.

A uma mistura agitada de 2-iodo-6-metilpiridina-3-ol (530 g, 2,25 mol), Cs₂CO₃ (876 g, 2,7 mol) e DMF (2,5 L)

adicionou-se, gota a gota, 2-bromo-etanol (560 g, 4,51 mol), a 0°C. Agitou-se a mistura a 90°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Diluiu-se o resíduo com água (2 L) e extraiu-se a solução aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 350 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (2 x 150 mL), secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e concentrou-se para se obter 2-(2-iodo-6-metilpiridina-3-iloxi)-etanol (630 g) com o aspecto de um sólido castanho, que se utilizou directamente no passo seguinte sem mais purificação.

A uma solução agitada de 2-(2-iodo-6-metilpiridina-3-iloxi)-etanol (350 g, 1,25 mol) em DMF anidra (3,5 L) adicionou-se NaH (60 g, 1,5 mol), Cu (33,7 g, 0,53 mol) e CuSO₄ (100 g, 0,63 mol), a 0°C. Após a diluição, agitou-se a mistura a 100°C de um dia para o outro. Depois de se arrefecer, removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica e diluiu-se o resíduo com água (1,5 L). Extraíu-se a solução aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 350 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (2 x 100 mL), secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/éter de petróleo a 1:20) para se obter 6-metil-2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (30,0 g, 16%) com o aspecto de um óleo amarelo.

A uma solução a 0°C de 6-metil-2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (19 g, 0,12 mol) em CH₂Cl₂ anidro (250 mL) adicionou-se, em porções, m-CPBA (32 g, 0,15 mol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica e purificou-se o resíduo por cromatografia em

coluna (gel de sílica, EtOAc/éter de petróleo a 1:1) para se obter 5-óxido de 6-metil-2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridina (15,0 g, 72%) com o aspecto de um sólido branco.

Durante 5 horas, agitou-se ao refluxo uma solução de 5-óxido de 6-metil-2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (60 g, 0,36 mol) em Ac_2O (500 mL). Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter acetato de (2,3-di-hidro-[1,4]-dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-metilo (75 g, 99%) com o aspecto de um óleo escuro, que se utilizou no passo seguinte sem mais purificação.

A uma solução agitada de acetato de (2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-metilo (75,0 g, 0,36 mol) em MeOH (500 mL) adicionou-se NaOH aquoso (2 M, 350 mL, 0,72 mol), gota a gota e a 0°C. Após a adição, agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica e diluiu-se o resíduo com água (250 mL). Lavou-se a solução aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (2 x 100 mL), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro e concentrou-se para se obter (2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-metanol (48,0 g, 80%) com o aspecto de um sólido cinzento. O material impuro foi utilizado directamente no passo seguinte.

A uma solução agitada de (2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-metanol (24 g, 0,14 mol) em CH_2Cl_2 anidro (500 mL) adicionou-se MnO_2 activado (25,0 g, 0,28 mol), a 0°C e em porções. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas e adicionou-se outro lote de MnO_2 activado (25,0 g, 0,28 mol) de um modo idêntico. Agitou-se

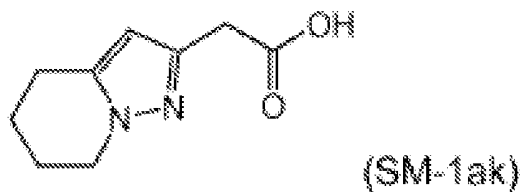
a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura através de uma camada de Celite® e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc/éter de petróleo, 1:15 a 1:10) para se obter 2,3-di-hidro-[1,4]-dioxino[2,3-b]piridina-6-carbaldeído (16,0 g, 67%) com o aspecto de um sólido amarelo. MS (ES+) 166,2 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (CDCl₃) 4,40 (s, 2 H), 4,91 (s, 2H), 7,37 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

A uma solução a 0°C de 1,3-ditiano-2-ilfosfonato de dietilo (12,0 g, 46,8 mmol, preparada tal como descrito em Saito, T. *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1998 120 (45) 11633-11644) em THF (300 mL) adicionou-se n-BuLi (20,0 mL, 49,9 mmol, 2,5 M em hexanos), gota a gota. Agitou-se a mistura a 0°C durante 10 minutos e arrefeceu-se até -78°C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-carbaldeído (5,15 g, 31,2 mmol) em THF (50 mL), com o auxílio de uma cânula, à solução de fosfonato. Aqueceu-se lentamente a mistura até à temperatura ambiente ao longo de 4 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl e lavou-se a solução aquosa com EtOAc. Secou-se a solução orgânica (Na₂SO₄) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o ceteno-ditioacetal impuro. A uma solução do ceteno impuro em MeOH (400 mL) adicionou-se nitrato de prata (17,2 g, 101 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção até 60°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e filtrou-se através de Celite®. Lavou-se a massa resultante de filtração com EtOAc e concentrou-se o filtrado para se obter 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-

piridina-6-il)-acetato de metilo (5,50 g), que foi utilizado sem mais purificação no passo seguinte.

A 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-acetato de metilo (5,50 g, 25,1 mmol) em metanol (100 mL) adicionou-se NaOH aquoso 1 N (50,2 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reacção e adicionou-se água (200 mL). Lavou-se a solução aquosa com 2-metil-THF (2 x 200 mL). Ajustou-se o pH da camada aquosa até ~5 e concentrou-se. Colocou-se em suspensão os sólidos resultantes em clorofórmio (200 mL) e aqueceu-se a mistura ao refluxo sob agitação. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 10 minutos e filtrou-se enquanto ainda estava quente. Concentrou-se o filtrado resultante sob uma pressão hipobárica para se obter ácido 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-acético (SM-1aj, 2,5 g, 57%). MS (ES+) 196,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2 H), 4,30 (s, 2H), 6,77 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H).

Preparação de cloridrato de ácido (4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina-2-il)-acético (SM-1ak):

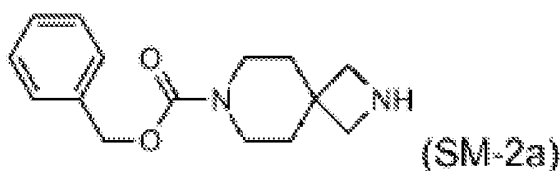


Dissolveu-se 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (42,0 mg, 0,17 mmol), tal como preparado de acordo com o procedimento descrito por Stefan Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner B.; Biorg. Med. Chem. Lett. 12(17), 2377 (2002), em MeOH (5 mL) e submeteu-se a hidrogenação num aparelho de hidrogenação H-Cube® com Pd a

10%/C, a 40°C durante 1 hora. Removeu-se a solução de metanol sob uma pressão hipobárica para se obter 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]-piridina-3-carboxilato de metilo (39 mg, 91%), que se utilizou directamente no passo seguinte sem mais purificação.

Colocou-se em suspensão o 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridine-3-carboxilato impuro (39 mg, 0,16 mmol) em HCl concentrado (5 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o composto em epígrafe (30 mg, 88%). Utilizou-se directamente o material sem mais purificação. MS (ES+) 181,2 (M+H)⁺. Tempo de retenção: 1,26 min. XBridge C18 4,6x50mm 5um, 5%-100% de acetonitrilo:água (0,1% de ácido fórmico).

Preparação de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (SM-2a):

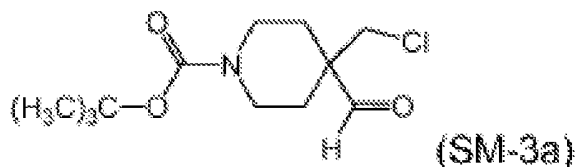


Dissolveu-se 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (21,0 g, 92,8 mmol) e trietilamina (20 mL, 186 mmol) em diclorometano (200 mL). Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,5-dioxopirrolidina-1-il-carbonato de benzilo (23,1 g, 92,8 mmol) em diclorometano (25 mL). Removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 6 horas. Diluiu-se a mistura de reacção

com diclorometano (100 mL), lavou-se com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10% (100 mL), com água (100 mL) e com salmoura (100 mL). Secou-se a solução orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter 2-terc-butil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2,7-dicarboxilato de 7-benzilo (33,5 g, 100%) com o aspecto de um óleo incolor, que se utilizou no passo seguinte sem mais purificação.

Dissolveu-se 2-terc-butil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2,7-dicarboxilato de 7-benzilo (33,4g, 92,8 mmol) numa solução de TFA (50 mL) e diclorometano (200 mL) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e neutralizou-se o resíduo com uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 (100 mL). Lavou-se a solução aquosa com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (100 mL), secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se para se obter um óleo amarelo, que por co-evaporação com diclorometano proporcionou o 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (SM-2a) com o aspecto de um sólido branco. (17,6 g, 73%). MS (ES+) 261,4 (M+H)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,67 - 1,89 (m, 4 H), 2,86 - 3,18 (m, 2 H), 3,40 - 3,64 (m, 7 H), 5,12 (s, 2 H), 7,30 - 7,39 (m, 5 H).

Preparação de 4-(clorometil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (SM-3a)



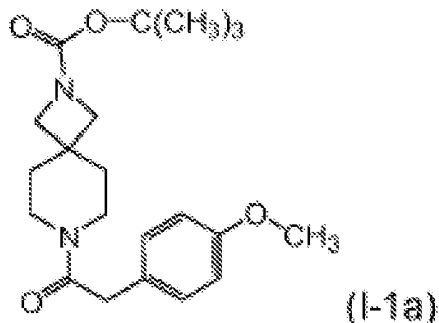
A uma solução de diisopropilamina (22,6 mL, 159 mmol) em THF anidro (140 mL), num frasco de fundo redondo seco no forno, adicionou-se, gota a gota, n-BuLi (65,4 mL, 163 mmol, 2,50 M em hexanos), a 0°C. Agitou-se a solução durante 45 minutos, adicionou-se, gota a gota, 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (20 g, 80 mmol) em THF (60 mL), a 0°C, e agitou-se a mistura a 0°C durante 1 hora. Adicionou-se, gota a gota, cloroiodometano (17,9 mL, 239 mmol) e agitou-se a mistura durante 1 hora. Extinguiu-se a mistura com 250 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e depois extraiu-se com acetato de etilo (3 x 250 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas (salmoura, 250 mL), secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um óleo amarelo, que se purificou por cromatografia através de sílica utilizando um sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), para se obter 4-metil-4-(clorometil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (12 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,10-2,17 (m, 4H), 2,97 (s lr., 2H), 3,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s lr., 2H).

Arrefeceu-se até 0°C uma solução de 4-metil-4-(clorometil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (11,7 g, 40,2 mmol) em THF anidro (100 mL). Adicionou-se lentamente hidreto de alumínio-lítio (1 N em THF, 44,3 mL, 44,3 mmol) (15 - 20 minutos) e agitou-se a solução a 0°C durante 25 minutos. Extinguiu-se a mistura por adição de água (1,8 mL), gota a gota e com muita precaução. Adicionou-se, gota a gota, NaOH aquoso 1 N (1,8 mL) e agitou-se a mistura durante 5 minutos. Removeu-se o banho de arrefecimento, removeu-se os sólidos por filtração e lavou-se a massa com Et₂O (2 x 100 mL). Lavou-se o filtrado

com água (2 x 100 mL) e com salmoura (100 mL), secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 4-(clorometil)-4-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo com o aspecto de um sólido (9,96 g, 93,8%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,48 -1,55 (m, 4H), 3,36-3,41 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s lr., 2H).

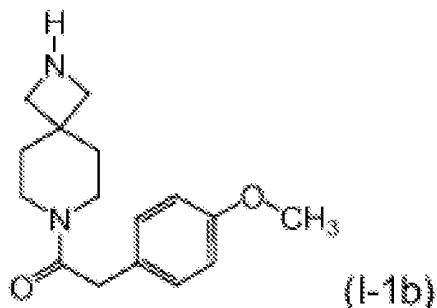
A uma solução a -78°C de cloreto de oxalilo (5,1 mL, 57 mmol) em diclorometano (100 mL), num frasco de fundo redondo seco no forno, adicionou-se sulfóxido de dimetilo (8,2 mL, 114 mmol) em diclorometano (17 mL). Agitou-se a mistura durante 2 minutos e adicionou-se 4-(clorometil)-4-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,7 g, 52 mmol) em diclorometano (50 mL), ao longo de 10 minutos. Agitou-se a solução durante 15 minutos a -78°C e adicionou-se trietilamina (36 mL, 260 mmol). Agitou-se a mistura a -78°C durante 15 minutos e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura ambiente e extinguiu-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (200 mL). Lavou-se a solução aquosa com Et_2O (2 x 300 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe (SM-3a) com o aspecto de um óleo amarelo, que solidificou em repouso sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente (13,7 g, 99%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,48-1,60 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,69-3,79 (m, 2H), 9,55 (s, 1 H).

Preparação de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (I-1a):



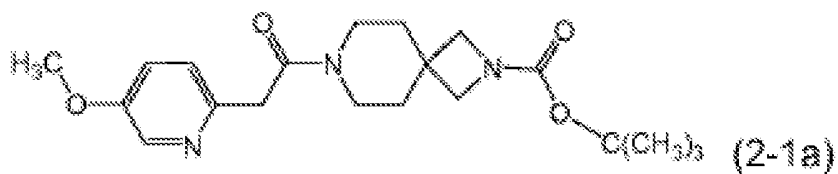
A uma solução de ácido p-metoxifenilacético (1,26 g, 7,61 mmol) e 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 7,61 mmol) em diclorometano (25 mL) adicionou-se trietilamina (2,12 mL, 15,2 mmol) e HATU (3,47 g, 9,12 mmol). Agitou-se a mistura de reacção durante 15 horas. Repartiu-se a mistura de reacção entre diclorometano e uma solução saturada de bicarbonato de sódio e lavou-se a fase aquosa com diclorometano (2 x 20 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 anidro. Filtrou-se e removeu-se o solvente para se obter um produto impuro, que se purificou por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), gradiente de 100/0 a 50/50 heptanos/acetato de etilo. Obteve-se o produto final (I-1a) com o aspecto de um óleo límpido, que solidificou em repouso à temperatura ambiente (2,75 g, 96%). MS (ES+) 375,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 1,50 (t lr., 2H), 1,65 (t lr., 2H), 3,32 (t lr., 2H), 3,52 (t lr., 2H), 3,57 - 3,64 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 6,83 (d, 2H), 7,12 (d, 2H).

Preparação de cloridrato de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (I-1b):



A uma solução de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2,75 g, 11,2 mmol) em 15 mL de dioxano anidro adicionou-se HCl 4 N em dioxano (3,8 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se metanol (3 mL) para dissolver os sólidos e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante mais 2 horas. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e secou-se sob uma pressão hipobárica elevada de um dia para o outro para se obter o produto com o aspecto de uma espuma amarela clara (2,31 g). MS (ES+) 275,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O) δ 1,58 (t, 2H), 1,75 (t, 2H), 3,39 (t, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,72 - 3,82 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 7,08 (d, 2H).

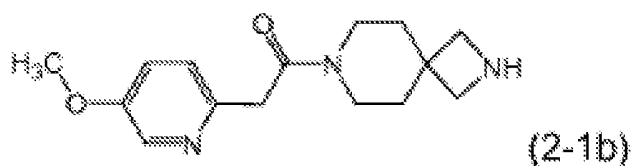
Preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2-1a):



Num frasco de fundo redondo seco no forno, colocou-se em suspensão cloridrato de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-

carboxilato de terc-butilo (1,89 g, 7,18 mmol) em diclorometano anidro (50 mL). Adicionou-se trietilamina (2 mL, 14,4 mmol) e depois ácido 5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 1,2 g, 7,18 mmol). Adicionou-se HATU (3,28 g, 8,62 mmol) e agitou-se a solução amarela brilhante resultante à temperatura ambiente durante 15 horas. Lavou-se a mistura de reacção consecutivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, com água e com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 anidro. Filtrou-se e removeu-se o solvente para se obter o material impuro com o aspecto de um óleo acastanhado (4,8 g). Purificou-se o produto por cromatografia através de sílica utilizando um sistema Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) para se obter o composto em epígrafe (2-1 a) com o aspecto de uma espuma amarelo claro (2,57 g, 96%). MS (ES+) 376,4 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 8,18 (d, 1 H).

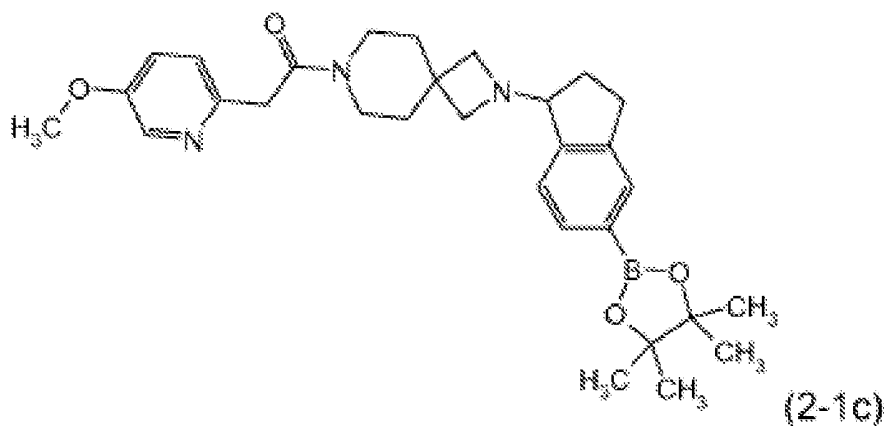
Preparação de dicloridrato de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro-[3,5]nonano (2-1b):



A uma solução de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2-1a, 2,57 g, 6,85 mmol) em dioxano (5 mL) adicionou-se HCl 4 N em dioxano (1,72 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas e aqueceu-se a 45°C de um dia para

o outro. Concentrou-se a mistura amarelo claro para se obter uma espuma pegajosa amarela clara. Colocou-se em suspensão o resíduo em acetato de etilo e evaporou-se até à secura (3x) para se obter o composto em epígrafe (2-1b, 1,86 g, 78%). MS (ES+) 276,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,17 - 2,42 (m, 2 H), 2,48 (d, 2 H), 3,94 - 4,13 (m, 4 H), 4,40 (d, 4 H), 4,51 (s, 3 H), 4,74 (s, 2 H), 8,34 (d, 1 H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,99-9,01 (m 1 H).

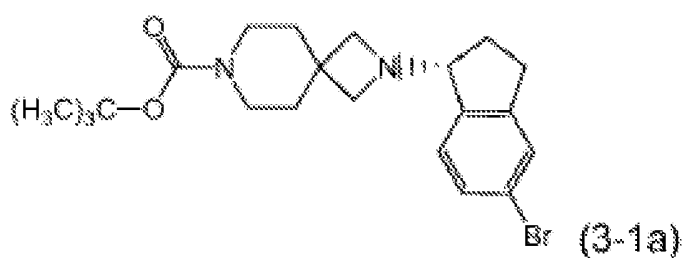
Preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (2-1c):



Dissolveu-se dicloridrato de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (2-1b, 1,8 g, 5,2 mmol) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-indano-1-ona (SM-1a, 2,0 g, 7,75 mmol) em dicloroetano anidro (50 mL). Adicionou-se trietilamina (2,88 mL, 20,6 mmol) à solução, depois acrescentou-se isopropóxido de titânio (IV) (3,06 mL, 2,09 g) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (4,38 g, 20,7 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 15 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção por

meio da adição de 20 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Lavou-se a solução aquosa com 100 mL de diclorometano e lavou-se a solução orgânica com salmoura e secou-se sobre Na₂SO₄ anidro. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro (4,0 g) com o aspecto de uma espuma castanha. Purificou-se o produto impuro cromatografia através de sílica num sistema Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI), efectuando a eluição com 1%-10% de MeOH em CH₂Cl₂, para se obter o composto em epígrafe (2-1 c) com o aspecto de uma pasta castanha (1,1 g, 41%). MS (ES+) 518,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 12H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,99-2,10 (m, 1 H), 2,64-2,76 (m, 1 H), 2,90-2,98 (m, 1 H), 3,00-3,13 (m, 4H), 3,42 (d, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,85 (s, 1 H), 7,08-7,12 (m, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,14-8,16 (m, 1H).

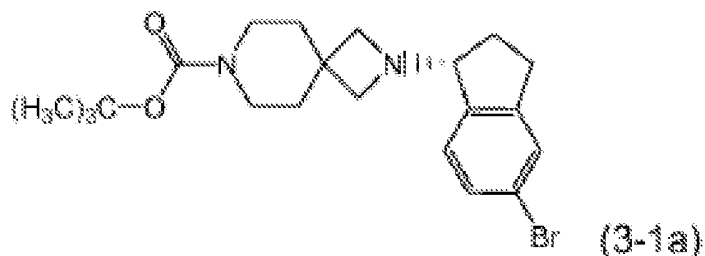
Preparação de 2-((1R)-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a) Método A:



Num frasco seco de 1 L, combinou-se 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6,53 g, 30,9 mmol) e 5-bromoindanona (7,00 g, 30,9 mmol) em 200 mL de dicloroetano. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (18,3 mL, 61,8 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se

triacetoxiboro-hidreto de sódio (26,2 g, 123,6 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante mais 16 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com 400 mL de uma solução saturada de bicarbonato e sódio e agitou-se durante 15 minutos. Fez-se passar a mistura através de uma camada fina de Celite®, resultando numa mistura bifásica límpida. Separou-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa duas vezes com diclorometano. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter 17 g de um produto impuro com o aspecto de um óleo castanho. Purificou-se este material por cromatografia num sistema Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI), efectuando a eluição com 100:0 ~> 85:15 de diclorometano/metanol ao longo de 30 minutos, para se obter o produto desejado (9,82 g, 76%) com o aspecto de uma espuma castanha. Separou-se os enantiómeros por HPLC quiral preparativa (coluna chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, caudal 2,5 mL/minuto, fase móvel CO₂/MeOH (80/20/) com 0,1% de isopropilamina) para se obter o produto desejado (3-1a, 4,6 g, 36%). MS (ES+) 422,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,67 (dd, 4H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 2,72-2,81 (m, 1 H), 2,95-3,15 (m, 5H), 3,31 (dd, 4H), 3,85 (s lr., 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,28 (s lr., 1 H), 7,35 (s lr., 1 H).

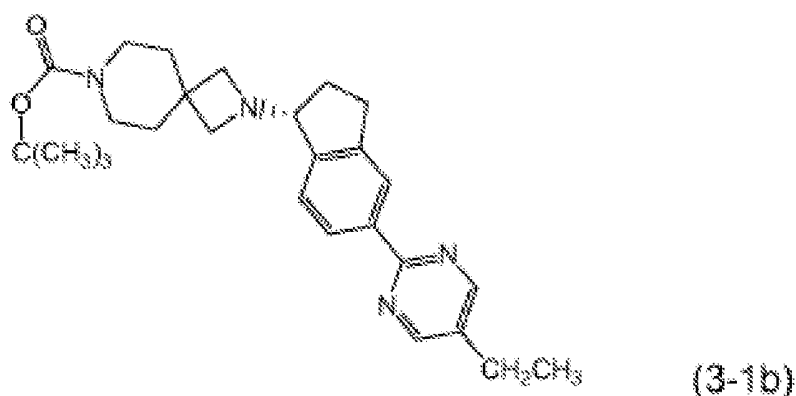
Preparação de 2-[(1R)-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a) Método B:



A uma solução de (1R)-5-bromoindano-1-amina (SM-1, 1835 g, 8,66 mol) em metanol anidro (24 L) adicionou-se 4-(clorometil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (SM-3a, 2310 g, 8,83 mol). Agitou-se a mistura a 50°C durante 16 horas e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (1000 g, 15,9 mol) em THF (15 L), com o auxílio de uma seringa de bomba, ao longo de 2 horas. Agitou-se a mistura a 60°C durante 24 horas, sob azoto com ventilação num banho de lixívia. Arrefeceu-se a mistura de reacção até 20°C e transferiu-se com o auxílio de uma cânula para um recipiente que contém 24 L de hidróxido de sódio 2,5 M e 30 L de DCM. Separou-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (2 x 5 L). Tratou-se a camada aquosa para destruir o cianoboro-hidreto de sódio residual. Secou-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida. Misturou-se o material impuro em MTBE (7 L) por agitação a 40°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 1 hora. Filtrou-se o sólido, lavou-se com MTBE (2 x 500 mL) e secou-se num forno sob vácuo a 50°C para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de cristais brancos (3657 g, 90%). MS (ES+) 422,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,67 (dd, 4H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 2,72-2,81 (m, 1 H), 2,95-

3,15 (m, 5H), 3,31 (dd, 4H), 3,85 (s lr., 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,28 (s lr., 1 H), 7,35 (s lr., 1 H). $[\alpha]_D^{20} = +39,6^\circ$ (c = 1,06 mg/mL, MeOH).

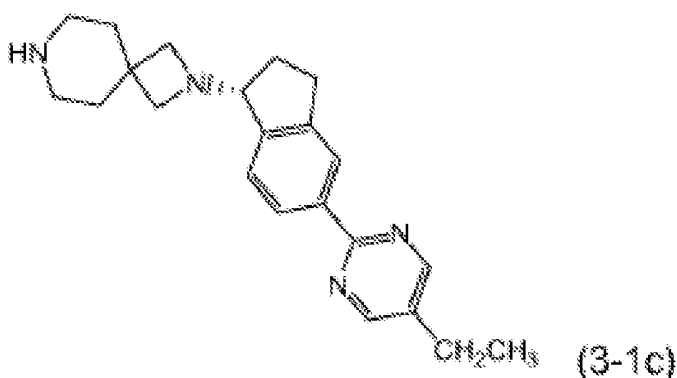
Preparação de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1b):



A um frasco de fundo redondo seco no forno adicionou-se (R)-terc-butyl-2-(5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (3-1a, 600 mg, 1,42 mmol), bispinacolato-diboro (398 mg, 1,71 mmol), 559 mg de acetato de potássio (559 mg, 5,70 mmol) e dioxano anidro (20 mL). Purgou-se a mistura resultante com azoto (3x). Adicionou-se Pd(dppf)Cl_2 (58,0 mg, 0,07 mmol) e purgou-se a mistura de reacção com azoto (3x). Aqueceu-se a mistura de reacção sob azoto a 110°C durante 4 horas, período esse ao fim do qual a análise por LCMS mostrou a conversão no desejado intermediário boronato. Adicionou-se catalisador Pd(dppf)Cl_2 (58,0 mg, 0,07 mmol), 2-cloro-5-etilpirimidina (224 mg, 1,57 mmol) e uma solução aquosa de K_2CO_3 (desoxigenada com azoto durante 15 minutos antes da adição, 2 M, 5,0 mL) à mistura de reacção. Purgou-se a mistura de reacção com azoto (3x) e aqueceu-se durante 6 horas a

110°C. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente dioxano sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre 100 mL de acetato de etilo e 100 mL de uma solução de NaOH 1 N. Lavou-se a camada orgânica com 100 mL de salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se para se obter o produto impuro como um óleo castanho escuro. Purificou-se o produto impuro numa solução de 8 g de sílica de Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI), efectuando a eluição com 0%-10% de MeOH em CH_2Cl_2 ao longo de 20 minutos, para se obter 583 mg (92%) do produto desejado (3-1b) com o aspecto de uma espuma castanha. MS (ES+) 449,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 1,56 - 1,67 (m, 4 H), 1,83 - 1,91 (m, 1 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 2,59 (q, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,99 - 3,13 (m, 5 H), 3,24 - 3,31 (m, 4 H), 3,91 (dd, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 8,56 (s, 2 H).

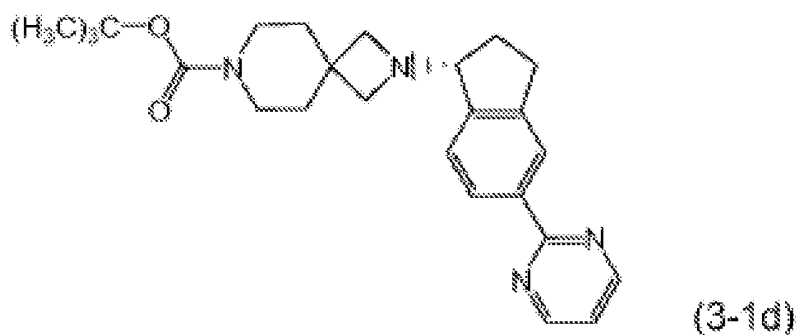
Preparação de dicloridrato de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano (3-1c):



A um frasco carregado com 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1b, 583 mg, 1,39

mmol) adicionou-se 8,0 mL de HCl 4 N em dioxano à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado amarelo imediatamente após a adição. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se metanol anidro (4 mL) para dissolver a mistura de reação. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 4 horas. Removeu-se o solvente e o HCl em excesso e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 630 mg (100%) de um sólido amarelo claro (3-1c). Retomou-se o produto impuro no passo seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 349,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,40 (t, 3 H) 2,21-2,28 (m, 5 H) 2,61 (s lr., 1 H) 2,93 (q, 2 H) 3,16-3,34 (m, 4 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 4,12-4,29 (m, 4 H) 4,52-4,56 (m, 1 H) 5,08-5,12 (m, 1 H) 7,89-7,93 (m, 1 H) 8,29-8,33 (m, 2 H), 9,15-9,19 (m, 2 H).

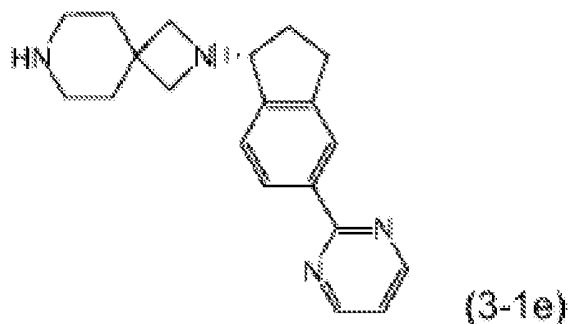
Preparação de 2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1d):



A um frasco de fundo redondo seco no forno adicionou-se 2-[(1R)-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a, 267 mg, 0,63 mmol), dioxano anidro (9 mL), bis(pinacolato)-diboro (177 mg, 0,69 mmol) e acetato de potássio (249 mg,

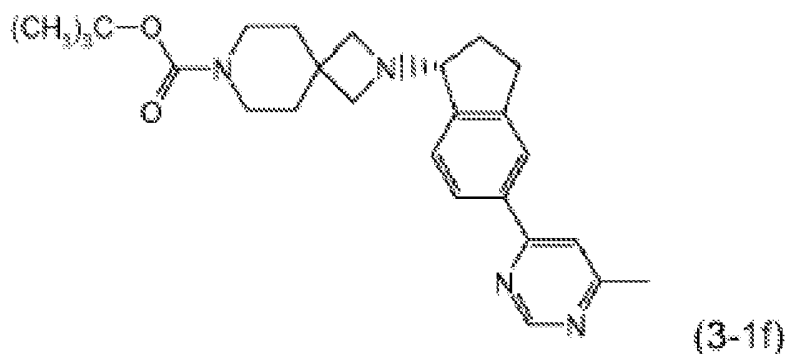
2,53 mmol). Purgou-se a mistura resultante com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0,02 mmol) e purgou-se a mistura de reacção com azoto durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção sob azoto a 110°C durante 5 horas. Após o consumo do material de partida (tal como monitorizado por TLC), arrefeceu-se a reacção até à temperatura ambiente e adicionou-se 2-cloropirimidina (71,0 mg, 0,63 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0,02 mmol) e uma solução aquosa de K_2CO_3 (2 M, 2,25 mL, desoxigenada com azoto durante 15 minutos antes da adição). Purgou-se a mistura de reacção com azoto (3x) e aqueceu-se sob azoto durante 20 horas a 110°C . Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e filtrou-se através de uma camada pequena de gel de sílica, efectuando a eluição com metanol. Removeu-se os solventes sob uma pressão hipobárica e repartiu-se o resíduo entre 50 mL de acetato de etilo e 50 mL de uma solução de NaOH 1 N. Separou-se as camadas e lavou-se a camada orgânica com 50 mL de salmoura. Secou-se a camada orgânica (Na_2SO_4) e concentrou-se para se obter o produto impuro como um semi-sólido preto. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna utilizando um sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), efectuando a eluição com 0%-10% de MeOH em CH_2Cl_2 , para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de uma goma preta (208 mg, 78%). MS (ES+) 421,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9 H), 1,59 - 1,69 (m, 4 H), 1,75 - 1,94 (m, 1 H), 2,12 (dq, 1 H), 2,76 - 2,92 (m, 1 H), 2,95 - 3,18 (m, 5 H), 3,19 - 3,36 (m, 4 H), 3,92 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 2 H), 8,71 (d, 2 H).

Preparação de dicloridrato de 2-[(1S)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1e):



A um frasco de fundo redondo que contém 2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diaza-spiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1d, 177 mg, 0,42 mmol) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N em dioxano. Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente e adicionou-se 2 mL de metanol para dissolver a mistura de reacção. Depois de se agitar durante mais uma hora, removeu-se os voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (190 mg, 100%). MS (APCI) 321,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,14-2,22 (m, 5 H), 2,58 (s lr., 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,19-3,23 (m, 5 H), 4,12 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,45 - 4,47 (m, 1 H), 5,07 - 5,08 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,34 - 8,40 (m, 2 H), 8,94 (d, 2 H).

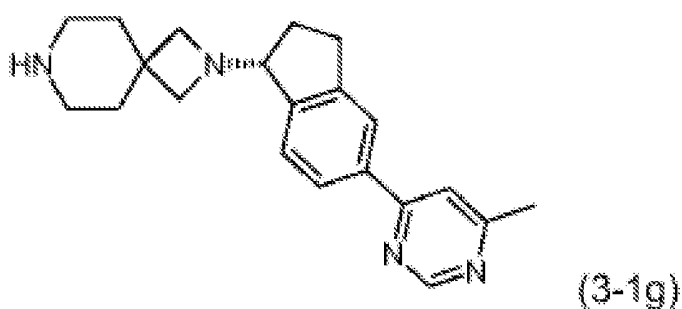
Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (3-1f):



A um frasco de 50 mL carregado com 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de (R)-terc-butilo (3-1a, 4,0 g, 9,49 mmol) adicionou-se cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) (0,17 g, 0,24 mmol), acetato de potássio (3,73 g, 37,97 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (2,65 g, 10,44 mmol) e depois desgaseificou-se por meio de vácuo enchendo o frasco com azoto 5 vezes. Adicionou-se tolueno desoxigenado (corrente de azoto durante 30 minutos antes da adição) (40 mL) à mistura e aqueceu-se a mistura de reação a 100°C durante 1,5 horas. A reação foi monitorizada por HPLC até estar completa. Após a formação do intermediário de éster borónico, arrefeceu-se a mistura de reação até 40°C e carregou-se com uma solução desgaseificada de hidróxido de sódio 4 M (11,87 mL, 47,46 mmol) seguida pela adição de 4-cloro-6-metilpirimidina (1,53 g, 11,87 mmol). Aqueceu-se então a mistura resultante a 90°C durante 5 horas, sob azoto. Arrefeceu-se a mistura de reação até à temperatura ambiente e carregou-se com água (25 mL). Depois de se agitar durante 20 minutos, filtrou-se a mistura para remover os sólidos pretos. Extraíu-se a camada orgânica

para uma solução aquosa que contém 1,5 equiv. de HCl (40 mL). Removeu-se a camada orgânica e tratou-se a solução resultante com gel de sílica ISOLUTE® Ultra Pure Si-Thiol (4 g) durante 1,5 horas e filtrou-se. Ajustou-se o pH da solução aquosa até pH 7,8 com NaOH 4 N e extraiu-se com tolueno (40 mL). Concentrou-se a camada de tolueno até aproximadamente 15 mL sob uma pressão hipobárica a 45°C, adicionou-se lentamente heptano (75 mL) e agitou-se a mistura a 20°C durante 1 hora. Filtrou-se o produto e secou-se sob uma pressão hipobárica a 45°C durante 8 horas para se obter o composto em epígrafe (3-1f) com o aspecto de um sólido branco (3,56 g, 86%). MS (ES+) 435,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9 H), 1,70 - 1,74 (m, 4 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 3,04-3,21 (m, 5 H), 3,30 - 3,38 (m, 4 H), 3,95 - 4,02 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

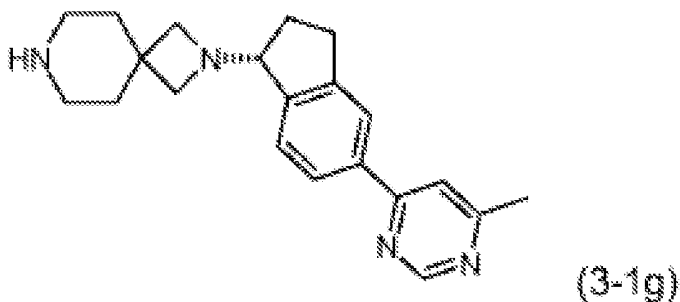
Preparação de dicloridrato de 2-[5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g) Método A:



Colocou-se em suspensão éster terc-butilico do ácido 2-[(R)-5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (3-1f, 72,6 g, 167 mmol) em metanol (363 mL) e adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (251 mL). Depois de se agitar durante 2 horas, concentrou-se a

massa até à secura. Colocou-se novamente em suspensão o material impuro em MeOH (500 mL) e concentrou-se (3x). Secou-se ainda os sólidos resultantes sob uma pressão hipobárica a 45°C para se obter dicloridrato de 2-[5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano (3-1g, 74,1 g, 99,9%). MS (ES+) 335,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,16-2,23 (m, 5H), 2,59 (s lr., 1 H), 2,78-2,80 (m, 3H), 3,12 (s lr., 1H), 3,19-3,24 (m, 4H), 3,37-3,49 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 3H), 4,49 (s lr., 1H), 5,11 (s lr., 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,46 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

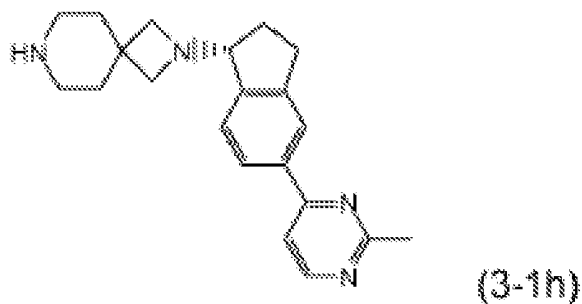
Preparação de dicloridrato de 2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g) Método B:



Arrefeceu-se um frasco que contém metanol (100 mL) até 0°C. Carregou-se então, gota a gota, a solução com cloreto de acetilo (16,38 mL, 230,11 mmol), ao longo de 1 hora mantendo uma temperatura de 10°C. Carregou-se a mistura resultante com éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (3-1f, 10,0 g, 23,01 mmol) em metanol (50 mL). Agitou-se a mistura resultante, enquanto se aquecia até 20°C ao longo de 18 horas. A análise por HPLC decorridas as 18 horas indicou o desaparecimento do material de partida. Concentrou-se a pasta resultante sob

pressão reduzida removendo aproximadamente metade do volume total. Adicionou-se então isopropilacetato (50 mL) e agitou-se a pasta resultante durante 1 hora a 20°C. Filtrou-se o sólido e lavou-se com acetato de isopropilo (20 mL), sob azoto. Secou-se os sólidos utilizando um filtro-prensa com uma corrente de azoto e depois secou-se sob uma pressão hipobárica a 45°C para se obter o dicloridrato de 2-[5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g, 9,6 g, 98%). MS (ES+) 335,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,16-2,23 (m, 5H), 2,59 (s lr., 1 H), 2,78-2,80 (m, 3H), 3,12 (s lr., 1 H), 3,19-3,24 (m, 4H), 3,37-3,49 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 3H), 4,49 (s lr., 1 H), 5,11 (s lr., 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,46 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

Preparação de dicloridrato de 2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1h)



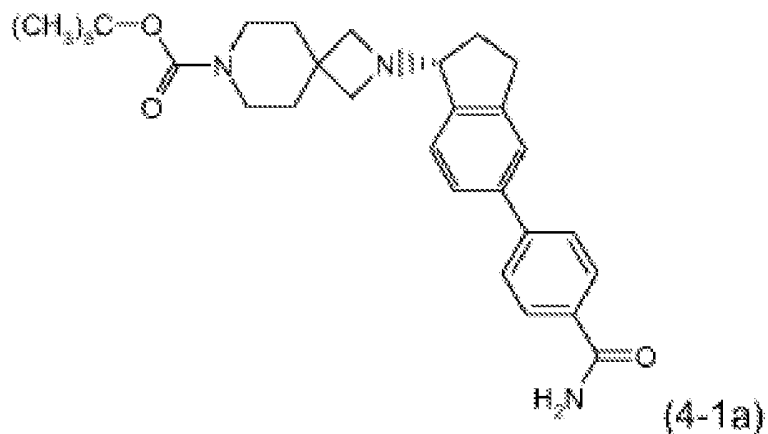
A um frasco de 50 mL carregado com 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de (R)-terc-butilo (3-1a, 26,22 g, 62,22 mmol) adicionou-se cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) (1,09 g, 1,56 mmol), acetato de potássio (24,43 g, 248,90 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (17,38 g, 68,45 mmol) e depois desgaseificou-se por vácuo e encheu-se novamente com azoto, 5 vezes. Adicionou-se tolueno desoxigenado (corrente

de azoto durante 30 minutos antes da adição) (262 mL)   mistura e aqueceu-se a mistura de reac o a 100 C durante 1,5 horas. A reac o foi monitorizada até estar completa por HPLC. Após a forma o do intermediário éster bor nico, arrefeceu-se a mistura de reac o até 40 C e carregou-se com uma soluço desgaseificada de hidróxido de sódio 4 M (62,22 mL, 248,90 mmol) e depois adicionou-se 2-metil-4-cloropirimidina (10,00 g, 77,78 mmol). Aqueceu-se então a mistura resultante até 90 C durante 5 horas sob azoto e depois durante 18 horas   temperatura ambiente. Adicionou-se água (100 mL), agitou-se durante 10 minutos, filtrou-se a mistura e separou-se as camadas. Carregou-se a camada orgânica com água (200 mL) e acidificou-se a camada até pH 2,5 com HCl 1 N. Filtrou-se a mistura resultante, separou-se as camadas, ajustou-se o pH da camada aquosa até pH 7,8 com K₂CO₃ 4 N e extraiu-se com diclorometano. Tratou-se a soluço com gel de sílica ISOLUTE  Ultra Pure Si-Thiol durante 1 hora e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter um óleo viscoso (24,0 g), que se utilizou no passo seguinte sem mais purifica o.

Arrefeceu-se um frasco que continha metanol (20 mL) até 0 C. Carregou-se então, gota a gota, a soluço com cloreto de acetilo (39,30 mL, 552,25 mmol) ao longo de 20 minutos, mantendo a uma temperatura inferior a 10 C. Depois de se agitar durante 10 minutos, carregou-se a mistura resultante com o produto impuro anterior (24,0 g, 55,23 mmol) sob a forma de uma soluço em metanol (240 mL), mantendo a tempo a 10 C. Agitou-se a mistura resultante enquanto se aquece até 20 C ao longo de 18 horas. Concentrou-se a pasta resultante sob pressão reduzida

removendo aproximadamente metade do volume total. Adicionou-se acetato de etilo (500 mL), concentrou-se novamente a pasta resultante até cerca de um volume de 150 mL e agitou-se a mistura durante 2 horas a 20°C. Filtrou-se o sólido e lavou-se com acetato de etilo (75 mL) para se obter o composto em epígrafe 3-1h com o aspecto de um sólido esbranquiçado (19,55 g, 87%). MS (ES+) 355,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,05 (m, 3 H), 2,10-2,22 (m, 4 H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,91-3,11 (m, 4 H), 3,40 (dt, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,84 (d, 1 H), 9,09 (s lr., 1 H).

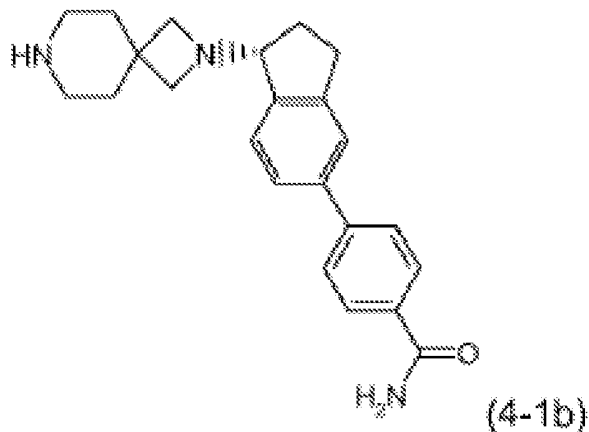
Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(4-carbamoil-fenil)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (4-1a):



Colocou-se em suspensão éster terc-butílico do ácido 2-((R)-5-bromo-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 500 mg, 1,19 mmol), ácido 4-carbamoilfenilborónico (587 mg, 3,56 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol) e ligando TPPTS (sal trissódico de 3,3',3"-fosfinidinatriis[ácido benzeno-sulfónico], 135 mg, 0,24

mmol) em 10 mL de água e 5 mL de acetonitrilo. Adicionou-se diisopropilamina (291 mg, 2,85 mmol) e aqueceu-se a mistura a 90°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etilo (150 mL). Lavou-se a solução orgânica com água (50 mL), secou-se (MgSO_4), filtrou-se através de Celite® e concentrou-se para se obter 499 mg (91%) do composto em epígrafe com o aspecto de um pó cor-de-rosa claro. MS (ES+) 462,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (CD_3OD) δ 1,42 (s, 9 H), 1,64-1,74 (m, 4 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,80 - 2,93 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,24 - 3,28 (m, 2 H), 3,31 - 3,38 (m, 6 H), 4,06 (dd, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 7,89-7,94 (m, 2 H).

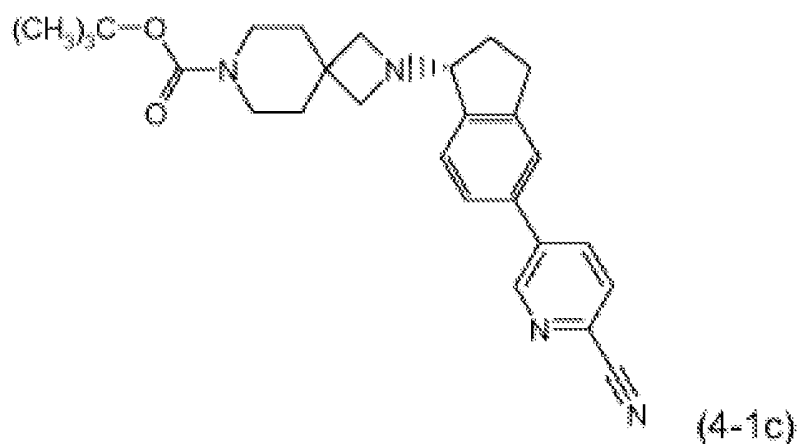
Preparação de cloridrato de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-benzamida (4-1b):



A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(4-carbamoil-fenil)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (4-1a, 124 mg, 0,27 mmol) em EtOAc (10 mL) adicionou-se 3 mL de HCl 4 N em dioxano, resultando na precipitação de sólidos. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e co-

evaporou-se o resíduo com éter dietílico (3x) para se obter o cloridrato de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-benzamida com o aspecto de um sólido branco (102 mg, 95%). Utilizou-se este material no passo seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 362,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,12 - 2,27 (m, 4 H), 2,51 (dd, 1 H), 2,95 - 3,03 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 4 H), 3,31 (d, 3 H), 4,08 (d, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 4,43 (d, 1 H), 5,05 (s lr., 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,83 (m, 3 H), 7,89 - 7,96 (m, 2 H).

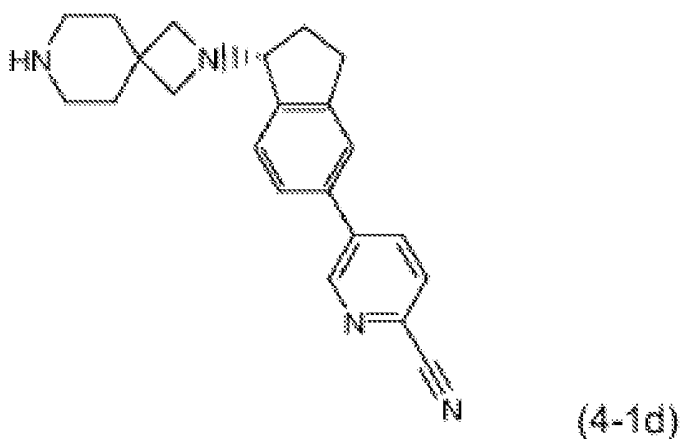
Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridina-3-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (4-1c):



Num frasco de fundo redondo, combinou-se éster terc-butílico do ácido 2-((R)-5-bromo-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 1,50 g, 3,56 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-piridina-2-carbonitrilo (819 mg, 3,56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (210 mg, 0,18 mmol) e K₂CO₃ (1,12 g, 7,83 mmol). Adicionou-se uma mistura de 27 mL de 1,4-dioxano e 3 mL de água (desoxigenada com uma corrente de azoto durante 20 minutos) e aqueceu-se a mistura de reacção a 95°C de um dia para o outro.

Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e diluiu-se com 200 mL de acetato de etilo. Lavou-se a solução orgânica com 50 mL de água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se através de Celite® e concentrou-se para se obter 2,7 g de um óleo amarelo. Purificou-se o material impuro utilizando cromatografia em coluna da ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), efectuando a eluição com um gradiente de 0%-100% de acetato de etilo em heptanos. Obteve-se o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido branco (850 mg, 54%). MS (ES+) 445,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9 H), 1,64 - 1,73 (m, 4 H), 1,86-2,00 (m, 1 H), 2,09 - 2,24 (m, 1 H), 2,87 (dd, 1 H), 3,01 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,19 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 4 H), 3,95 (dd, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 8,89 (dd, 1 H).

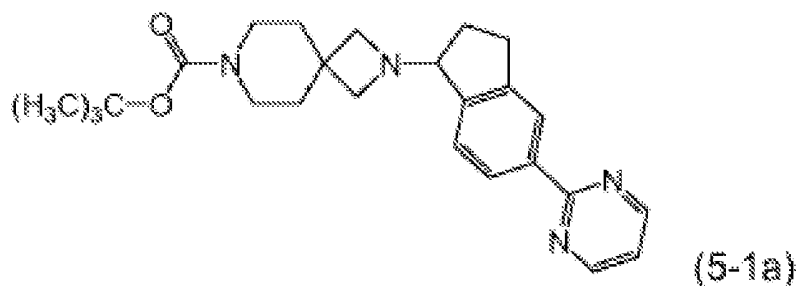
Preparação do intermediário dicloridrato de 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-piridina-2-carbonitrilo (4-1d):



A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridina-3-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (4-1 c, 75 mg, 0,17 mmol) em EtOAc (10

mL) adicionou-se 3 mL de HCl 4 N em dioxano, resultando na precipitação imediata de sólidos. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e co-evaporou-se o resíduo com éter dietílico (3x) para se obter o cloridrato de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-benzamida com o aspecto de um sólido branco (70 mg, 82%). Utilizou-se este material na reacção seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 345,1 (M+H)⁺. Tempo de retenção: 1,09 minutos: Oxbridge C18 4,6x50mm 5 um, 5%-100% de acetonitrilo:água (0,1% de ácido fórmico).

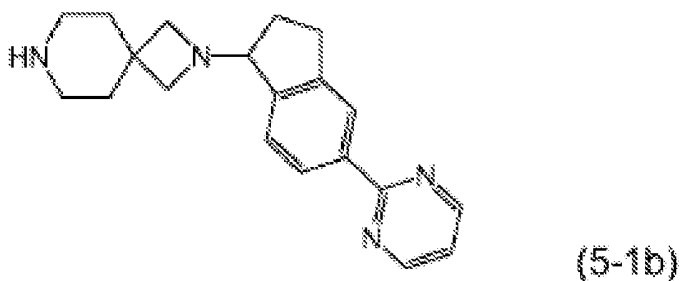
Preparação de 2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (5-1a):



A uma solução de cloridrato de 2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 3,23 mmol) e 5-pirimidina-2-ilindano-1-ona (SM-1b, 680 mg, 3,23 mmol) em diclorometano (10 mL), sob azoto, adicionou-se trietilamina (2,5 mL, 17,9 mmol) e depois isopropóxido de titânio (2,9 mL, 9,70 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 90 minutos e adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,1 g, 9,9 mmol). Depois de se agitar durante 4 dias, extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de cloreto de amónio. Diluiu-se a mistura com 50 mL de diclorometano e 50 mL de

água e filtrou-se através de uma camada de Celite®. Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 30 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secou-se sobre MgSO₄. Removeu-se o solvente para se obter uma pasta verde escura/castanho, que se submeteu a cromatografia num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln NE), utilizando um gradiente de diclorometano/MeOH, para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um óleo castanho claro (785 mg, 57,7%). MS (ES+) 421,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9 H), 1,59 - 1,69 (m, 4 H), 1,75 - 1,94 (m, 1 H), 2,12 (dq, 1 H), 2,76 - 2,92 (m, 1 H), 2,95 - 3,18 (m, 5 H), 3,19 - 3,36 (m, 4 H), 3,92 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 2 H), 8,71 (d, 2 H).

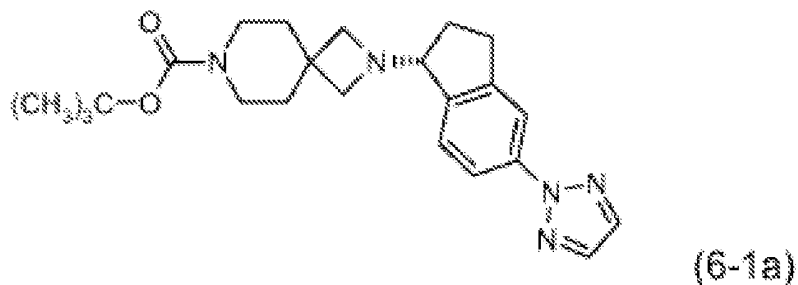
Preparação de dicloridrato 2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5-1b):



A 2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (5-1a, 450 mg, 1,08 mmol) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N numa solução de dioxano. Adicionou-se metanol (3 mL) para dissolver os sólidos e aqueceu-se a mistura de reacção a 50°C durante 1 hora. Depois de se arrefecer, concentrou-se a mistura de reacção. Co-evaporou-se o resíduo com acetato de etilo (3x) até se obter um sólido branco de fluxo livre

(320 mg, 76%). MS (APCI) 321,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,14-2,22 (m, 5 H), 2,58 (s lr., 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,19-3,23 (m, 5 H), 4,12 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,46 (d, 1 H), 5,07 - 5,08 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,34 - 8,40 (m, 2 H), 8,94 (d, 2 H).

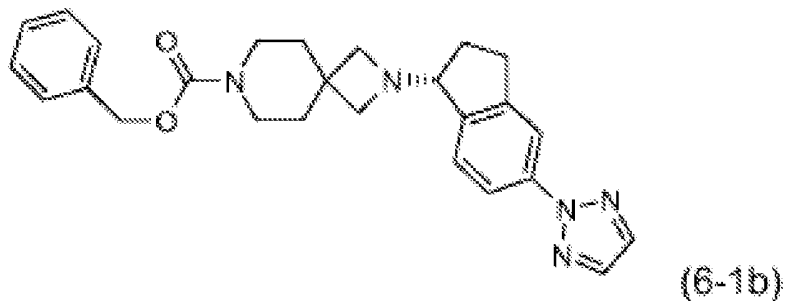
Preparação de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6-1a):



A uma solução de cloridrato de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (4,35 g, 16,6 mmol) e 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-indano-1-ona (SM-1 h, 3,3 g, 16,6 mmol) em diclorometano (50 mL) adicionou-se trietilamina (6,94 mL, 49,7 mmol) e depois isopropóxido de titânio(IV) (9,81 mL, 33,1 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro e adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (4,21 g, 19,8 mmol). Depois de se agitar durante 4 dias, extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de cloreto de amónio. Diluiu-se a mistura com 50 mL de diclorometano e 50 mL de água e filtrou-se através de uma camada de Celite®. Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (30 mL x 2). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secou-se sobre MgSO₄. Concentrou-se o solvente e submeteu-se o material impuro a cromatografia num sistema de

purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln, NE), utilizando um gradiente de EtOAc/heptanos. Separou-se os enantiômeros por HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30mm, caudal - 100 g/minuto, 65/35 de CO₂/MeOH, com 0,1% de IPA) para se obter 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6-1a, 1,58 g, 23%) com o aspecto de um sólido branco. MS (ES+) 410,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,42 (s, 9 H), 1,70-1,73 (m, 4 H), 1,92-2,02 (m, 1 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,89-2,92 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 2 H), 3,23-3,30 (m, 3 H), 3,32-3,36 (m, 3 H), 4,02-4,05 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,89-7,93 (m, 2 H).

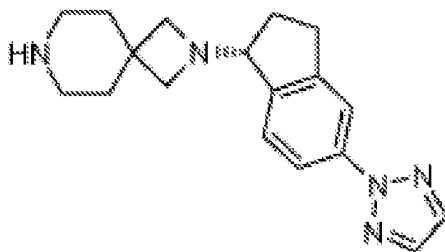
Preparação de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (6-1b):



O composto em epígrafe, 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (6-1 b), foi preparado de um modo idêntico ao intermediário 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6-1a), substituindo o material de partida cloridrato de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo por 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (SM-2aa). O produto final, sob a

forma de uma mistura racémica, foi obtido com o aspecto de um sólido castanho escuro (6-1b, 2,33 g, 65%). Separou-se os enantiómeros por HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30mm, caudal - 100 g/minuto, 65/35 de CO₂/MeOH, com 0,1% de IPA) para se obter 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (1,09 g) com o aspecto de um sólido branco. MS (ES) 444,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30-1,34 (m, 2 H), 1,70-1,75 (m, 4 H), 2,05 (s lr., 1 H), 2,24 (s lr., 1 H), 2,90-2,95 (m, 1 H), 3,21-3,25 (m, 1 H), 3,26-3,30 (m, 3 H), 3,39-3,43 (m, 3 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 7,26-7,37 (m, 5 H), 7,42-7,44 (m, 1 H), 7,79 (s, 2H), 7,85-7,96 (m, 2 H).

Preparação de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (6-1c):



(6-1c)

Preparação A-(dicloridrato):

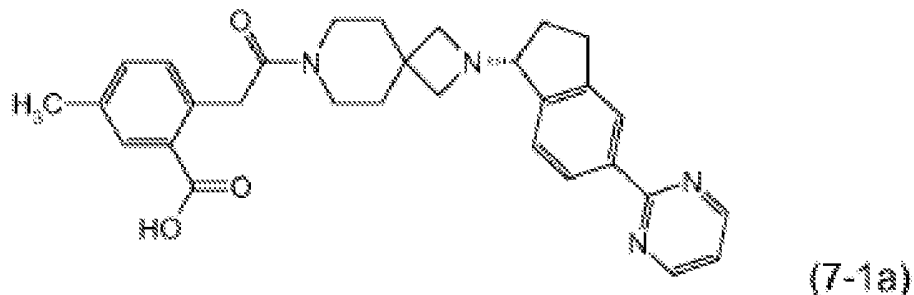
A uma solução de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6-1a, 660 mg, 1,61 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N numa solução de dioxano. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas. Removeu-se o solventes sob pressão reduzida e co-evaporou-se o resíduo com diclorometano (3x) até se obter dicloridrato de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-

hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano como sólido de fluxo livre (616 mg, 100%). Utilizou-se este material na reacção seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 310,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,12-2,28 (m, 5 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 3,04-3,08 (m, 1 H), 3,19-3,26 (m, 4 H), 3,29-3,34 (m, 1 H), 4,13 (d, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,44 (d, 1 H), 5,04 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,92 (s, 2H), 8,08 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

Preparação B- (base livre):

Numa garrafa de agitação Parr®, tratou-se uma solução de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de benzilo (6-1b, 1,20 g, 2,7 mmol) em MeOH (30 mL) com Pd a 10%/C (50% húmido para segurança, 600 mg). Submeteu-se a mistura a hidrogenação a 45 psi durante 6 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de uma camada de Celite® e concentrou-se para se obter 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano com o aspecto de um sólido de tipo vítreo (690 mg, 82%). MS (ES+) 310,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,95 (s, 1 H), 1,27-1,32 (m 2 H), 1,88-1,92 (m, 3 H), 2,26-2,30 (m, 1 H), 2,97-3,01 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 3,33 - 3,51 (m, 1 H), 4,07 (s lr., 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,90 (s, 3 H).

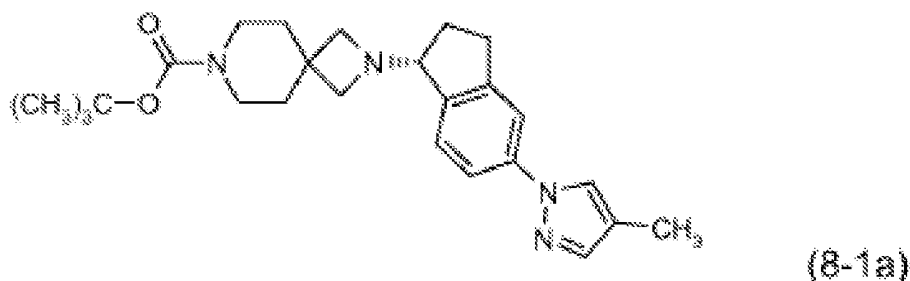
Preparação de ácido 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-(*R*)-5-pirimidina-2-il-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]-etil}-benzóico (7-1a):



A ácido 2-(carboximetil)-5-metilbenzóico (100 mg, 0,52 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Tetrahedron, 1975, 31(20), 2607-2619), num vaso de reacção para micro-ondas, adicionou-se cloreto de acetilo (0,5 mL). Fechou-se o tubo e irradiou-se (Biotage Inc., microwave), sob agitação a 130°C durante 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o cloreto de acetilo em excesso sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se diclorometano para tornar azeotrópico o excesso de cloreto de acetilo e secou-se o anidrido impuro sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se o anidrido impuro em acetonitrilo (2 mL) e adicionou-se dicloridrato de 2-[(1*S*)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1e, 220 mg, 0,52 mmol) e depois trietilamina (0,16 mL, 2,06 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se o produto desejado utilizando cromatografia de fase inversa (Biotage SNAP (15g), água/CH₃CN= 95%/5% a 50%/50%) para se obter (176 mg, 69%) do ácido 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidina-2-il-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]-etil}-benzóico. MS (ES+) 497,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54-1,58

(m, 2 H), 1,60-1,64 (m, 2 H), 2,15 - 2,38 (m, 5 H), 2,78 - 3,02 (m, 2 H), 3,04 - 3,24 (m, 1 H), 3,26 - 3,52 (m, 6 H), 3,62-3,66 (m, 2 H), 4,41-4,45 (m, 1 H), 7,06 - 7,27 (m, 3 H), 7,34 - 7,57 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,73 - 8,79 (m, 2 H).

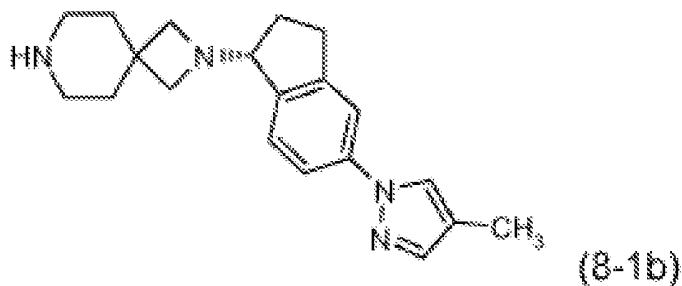
Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (8-1a):



Num tubo de reacção selável, combinou-se éster terc-butílico do ácido 2-((R)-5-bromo-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 300 mg, 0,71 mmol), 4-metil-1H-pirazole (88 mg, 1,07 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (65 mg, 0,071 mmol), 5-(di-terc-butyl-fosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']-bipirazolilo (72 mg, 0,14 mmol), carbonato de cézio (377 mg, 1,07 mmol) e uma barra de agitação. Adicionou-se 1,4-dioxano anidro (3 mL) e purgou-se a mistura com azoto durante 10 minutos. Selou-se a mistura de reacção e aqueceu-se a 100°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, abriu-se e diluiu-se com 150 mL de acetato de etilo. Lavou-se a solução orgânica com 100 mL de água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se através de uma camada de Celite® e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um óleo amarelo.

Purificou-se numa coluna de sílica da ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), efectuando a eluição com um gradiente de 0%-100% de acetato de etilo em heptanos, para se obter 239 mg (79%) do composto em epígrafe (8-1a) com o aspecto de um sólido amarelo. MS (ES+) 423,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9 H), 1,62 - 1,70 (m, 4 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,09 - 2,16 (m, 4 H), 2,81 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 4 H), 3,22 - 3,35 (m, 4 H), 3,87-3,91 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H).

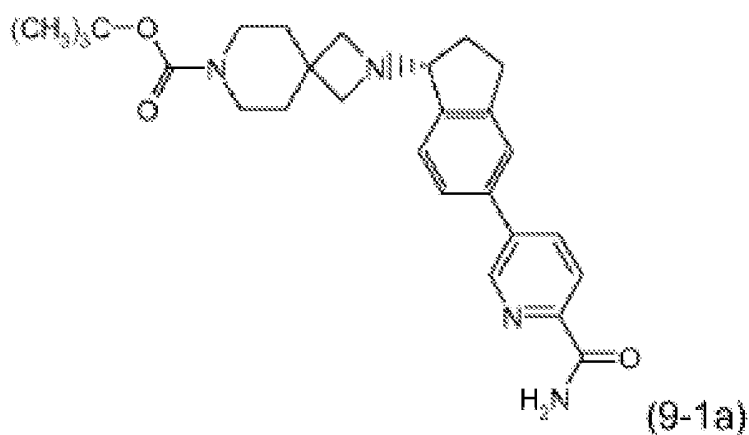
Preparação de dicloridrato de 2-((R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano (8-1b):



A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (8-1a, 239 mg, 0,57 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se 9 mL de HCl 4 N numa solução de dioxano. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e co-evaporou-se o resíduo com éter dietílico (3x) para se obter o dicloridrato de 2-((R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano com o aspecto de um sólido branco (8-1b, 135 mg, 61 %). Utilizou-se este material na reacção seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 322,9 (M+H)⁺. ¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 1,89 - 2,20 (m, 7 H), 2,28 - 2,48 (m, 2 H), 2,84 - 3,14 (m, 4 H), 3,28-3,46 (m, 1 H), 3,84 - 4,03 (m, 3 H), 4,19 - 4,33 (m, 2 H), 4,83 - 4,98 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

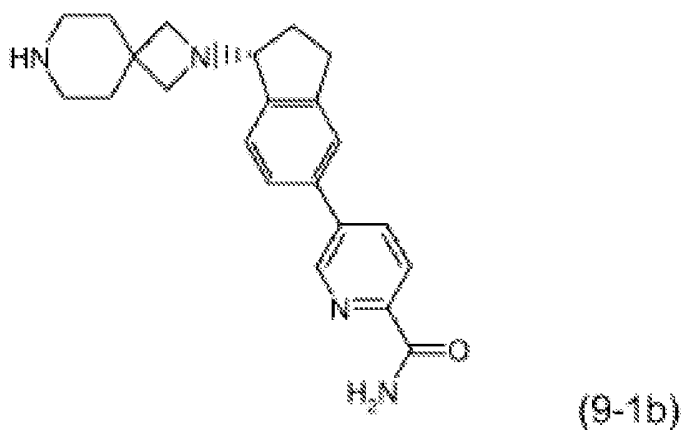
Preparação do intermediário éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-carbamoil-piridina-3-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (9-1a):



A uma solução de água (150 mL) e ureia-peróxido de hidrogénio (916 mg, 9,45 mmol) adicionou-se hidróxido de sódio (220 mg, 5,51 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente. Depois de se obter uma solução límpida, colocou-se a mistura de reacção num banho de gelo e montou-se um funil de adição. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridina-3-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (4-1c, 700 mg, 1,58 mmol) em 50 mL de EtOH, com o auxílio do funil, ao longo de 30 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura de reacção (uma suspensão branca), lavou-se os sólidos com 50 mL de água e secou-se ao ar para se obter 440 mg (60%) do

composto em epígrafe com o aspecto de um pó esbranquiçado. MS (ES+) 463,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9 H), 1,54 - 1,62 (m, 4 H), 1,81 - 1,91 (m, 1 H), 2,06 (dd, 1 H), 2,76 - 2,87 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 3 H), 3,10 (d, 2 H), 3,24 (s lr., 4 H), 3,86 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H), 8,09 (d, 1 H), 8,12 (s lr., 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,89 (d, 1 H).

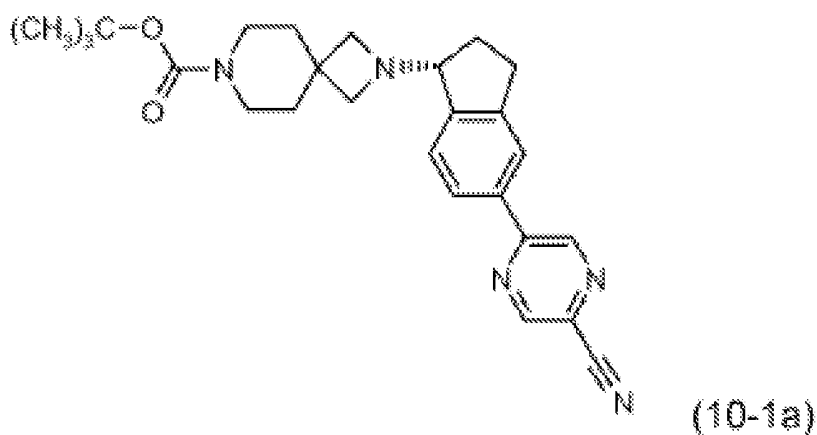
Preparação de cloridrato da amida do ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-piridina-2-carboxílico (9-1b)



A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(6-carbamoil-piridina-3-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (9-1a, 440 mg, 0,95 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N em dioxano. Tal adição resultou na precipitação imediata de sólidos. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e co-evaporou-se o resíduo com éter dietílico (3x) até se obter o dicloridrato da amida do ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-piridina-2-carboxílico (9-1b, 414 mg, 100%) com o aspecto de um sólido branco. Utilizou-se este material na reacção

seguinte sem mais purificação. MS (ES+) 363,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,22-2,26 (m, 5 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 3,19-3,22 (m, 4 H), 3,35 (s, 1 H), 3,63-3,66 (m, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 5,09 (s lr., 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 8,29-8,31 (m, 3H), 8,45 (s lr., 1 H), 9,07 (s lr., 1 H).

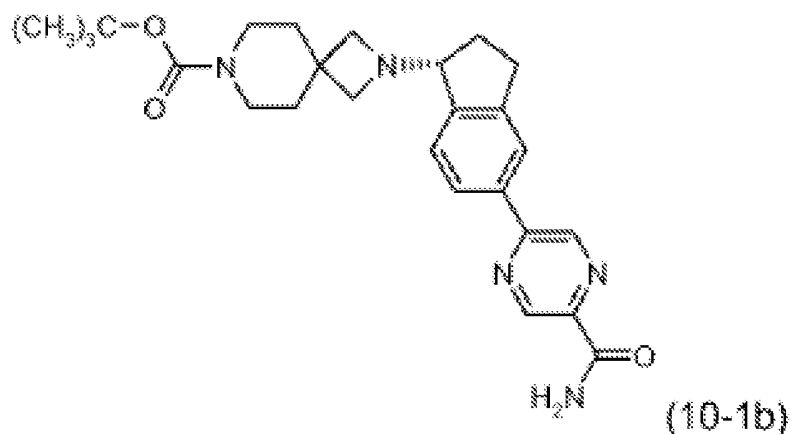
Preparação de 2-((R)-5-(5-cianopirazina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10-1a):



A uma solução de 2-[(1R)-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a, 700 mg, 1,66 mmol) em dioxano anidro (10 mL) adicionou-se bis-(pinacolato)-diboro (473 mg, 1,86 mmol) e acetato de potássio (659 mg, 6,71 mmol). Purgou-se a mistura com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,07 mmol) e purgou-se a mistura com azoto durante mais 15 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 110°C, sob azoto, durante 5 horas. A análise por TLC indicou um consumo completo do material de partida (3-1a). Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e adicionou-se 5-cloropirazina-2-carbonitrilo (278

mg, 1,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,07 mmol) e 5,81 mL de uma solução aquosa de K₂CO₃ 2 M (desoxigenada com uma corrente de azoto durante 15 minutos antes da adição). Purgou-se a mistura de reacção com azoto (3x) e aqueceu-se durante 20 horas a 110°C. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre 50 mL de acetato de etilo e 50 mL de uma solução de NaOH 1 N. lavou-se as camadas orgânicas com 50 mL de salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se para se obter um produto impuro com o aspecto de um semi-sólido preto. Purificou-se o produto impuro por cromatografia através de gel de sílica utilizando um sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln, NE), efectuando a eluição com 0%-100% de EtOAc:heptanos, para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (440 mg, 59%). MS (ES+) 446,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,39 (s, 9 H), 1,56 - 1,64 (m, 4 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 2,06 (dd, 1 H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 2,92 - 3,04 (m, 3 H), 3,12 (d, 2 H), 3,24-3,28 (m, 4 H), 3,86 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

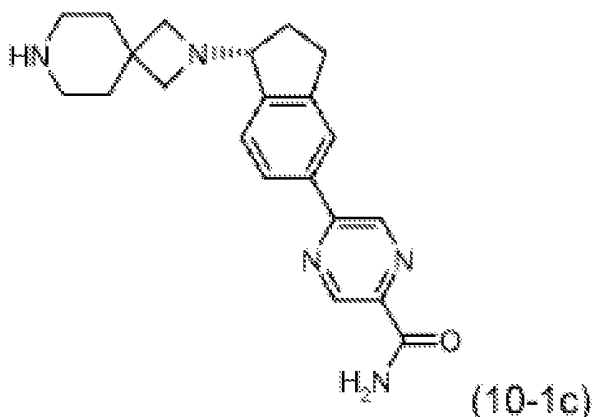
Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(5-carbamoyl-pirazina-2-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (10-1b):



Carregou-se um balão de fundo redondo com água (100 mL) e ureia-peróxido de hidrogénio (495 mg, 5,11 mmol). Adicionou-se hidróxido de sódio (119 mg, 2,98 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente. Depois de se obter uma solução límpida, colocou-se a mistura de reacção num banho de gelo e montou-se um funil de adição. Como auxílio do funil, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2-((R)-5-(5-cianopirazina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10-1a, 379 mg, 0,85 mmol) em 25 mL de EtOH, ao longo de um período de tempo de 30 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Recolheu-se por filtração sob vácuo a suspensão branca resultante. Lavou-se o sólidos com 50 mL de água e secou-se ao ar para se obter 210 mg (53%) do composto em epígrafe com o aspecto de um pó esbranquiçado. MS (ES+) 464,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 9 H), 1,54 - 1,61 (m, 4 H), 1,89 (d, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,76-2,80 (m, 2 H), 2,99 (d, 3 H), 3,11 (d, 2 H),

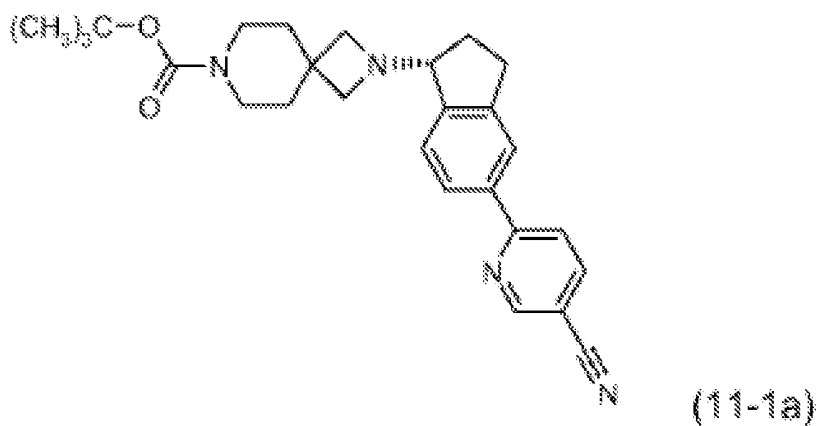
3,19-3,22 (m, 3 H), 3,90 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,83 (s lr., 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 9,24 (d, 1 H).

Preparação de dicloridrato da amida do ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-pirazina-2-carboxílico (10-1c):



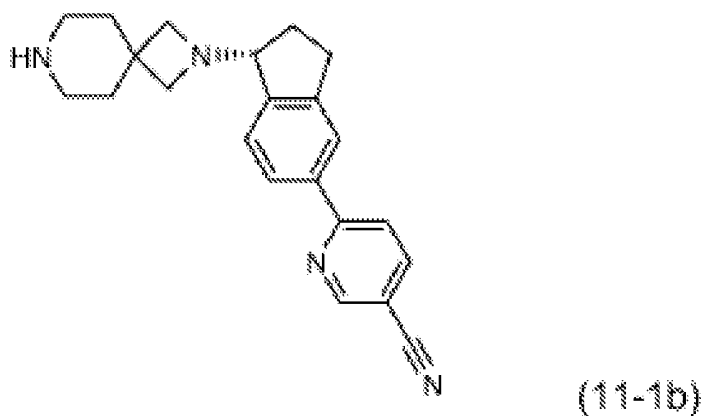
A éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(5-carbamoílpirazina-2-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxílico (10-1b, 150 mg, 0,32 mmol) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N em dioxano. Agitou-se a mistura durante 3 horas. Removeu-se os voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (65 mg, 45%). MS (APCI) 364,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,20-2,24 (m, 4 H), 2,63 (s, 1 H), 3,15 (d, 4 H), 3,29 - 3,38 (m, 3 H), 4,25 (s, 3 H), 4,48 (s, 1 H), 5,10 (s lr., 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Preparação de éster terc-butílico do ácido 2-[(R)-5-(5-ciano-piridina-2-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (11-1a):



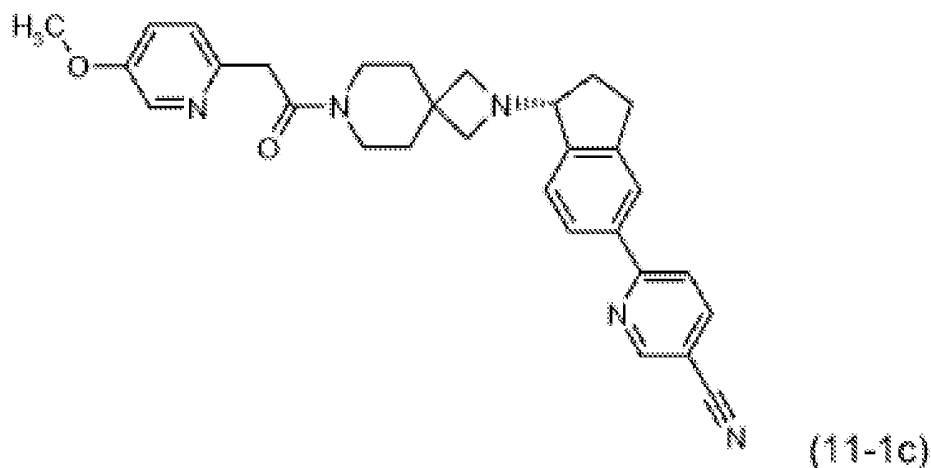
O composto em epígrafe foi preparado de um modo análogo ao intermediário 2-((R)-5-(5-cianopirazina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10-1a), substituindo 5-cloropirazina-2-carbonitrilo por 6-bromopiridina-3-carbonitrilo. MS (ES) 445,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,38 - 1,46 (m, 9 H), 1,63 - 1,72 (m, 4 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,16 - 2,23 (m, 1 H), 2,79 - 2,91 (m, 1 H), 3,01 - 3,09 (m, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 4 H), 3,26 - 3,36 (m, 4 H), 3,95 (dd, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,72 - 7,84 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,85 - 8,92 (m, 1 H).

Preparação de dicloridrato de 6-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-nicotinonitrilo (11-1b):



A uma mistura de éster etílico do ácido 2-[(R)-5-(5-ciano-piridina-2-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano-7-carboxílico (11-1a, 140 mg, 0,32 mmol) em dioxano (3 mL) adicionou-se 5 mL de HCl 4 N em dioxano. Agitou-se a mistura durante 3 horas. Removeu-se os voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido castanho (65 mg, 48%). MS (APCI) 345,1 (M+H)⁺. Tempo de retenção: 1,26 minutos, XBridge C18 4,6x50mm 5um, 55-100% de acetonitrilo:água (0,1% de ácido fórmico).

Preparação de 6-((R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-indano-5-il)-nicotinonitrilo (11-1c):

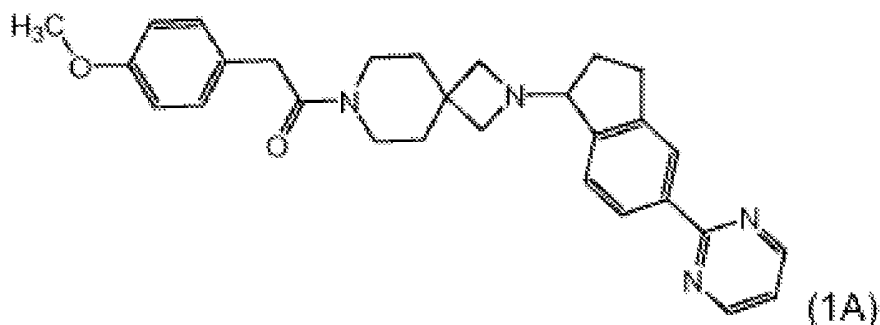


Carregou-se uma mistura de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 0,31 mmol, 52,0 mg) em diclorometano (5 mL) com 1,1'-carbonildiimidazole (53,0 mg, 0,31 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas à temperatura ambiente. Num frasco em separado, carregou-se uma mistura de dicloridrato de 6-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-nicotinonitrilo (11-1b, 108 mg, 0,31 mmol) em diclorometano (10 mL) com trietilamina (0,13 mL, 1,26 mmol). Adicionou-se a solução de ácido activado à solução de amina e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com 10 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e diluiu-se com 50 mL de diclorometano. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura saturada, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. Utilizou-se directamente o produto impuro no passo de reacção seguinte sem mais purificação. MS (ES) 494,0 (M+H)⁺. Tempo de retenção: 1,91

minutos, XBridge C18 4,6x50mm 5µm, 5%-100% de acetonitrilo:água (0,1% de ácido fórmico).

Exemplo 1

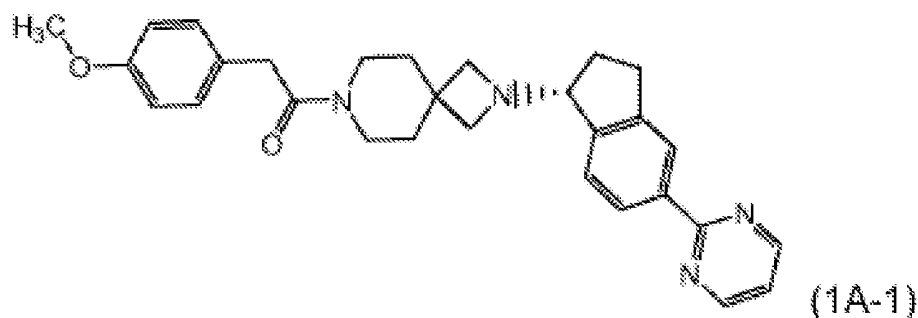
Preparação de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (1A) :



Carregou-se um frasco de fundo redondo seco no forno com cloridrato de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (1-1b, 600 mg, 1,93 mmol), 5-pirimidina-2-ilindano-1-ona (SM-1b, 427 mg, 1,93 mmol), dicloroetano anidro (30 mL) e trietilamina (1,08 mL, 7,74 mmol). Tratou-se a mistura de reacção com tetraisopropóxido de titânio(IV) (1,14 mL, 3,85 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 90 minutos. Adicionou-se, em porções, triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,02 g, 4,81 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas. Diluiu-se a mistura de reacção com diclorometano e com uma solução saturada de cloreto de amónio. Filtrou-se a mistura através de uma camada fina de Celite® como auxílio de diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se para se obter o produto impuro com o aspecto de um óleo castanho escuro (1,12 g). Purificou-se o

produto por cromatografia através de sílica num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), como 0%-10% de metanol em diclorometano como eluente, para se obter o produto com o aspecto de um óleo castanho (770 mg, 85%). MS (ES+) 469,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1 H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,35 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H).

Preparação de (R)-7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonano (1A-1):

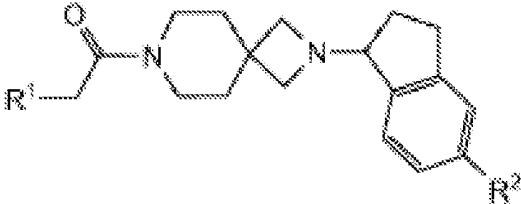


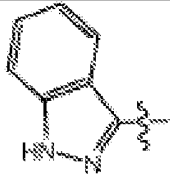
Separou-se a mistura racémica obtida antes (1A) numa coluna quiral (Chiralpak AS-H, 1cm x 25cm, caudal 10 g/minuto, fase móvel CO₂/etanol (70/30) com 0,1% de isopropilamina) para se obter o composto em epígrafe (1-1A) com o aspecto de um óleo castanho claro, que solidificou em repouso (260 mg). MS (ES+) 469,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H),

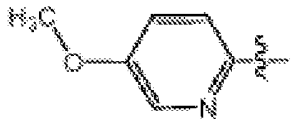
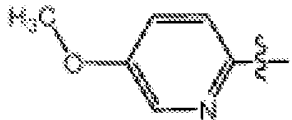
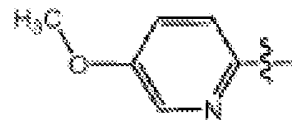
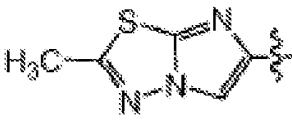
7,35 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,78 (d, 2H).
 $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$ (c = 8 mg/mL, MeOH).

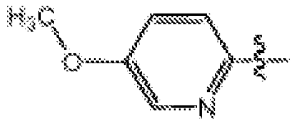
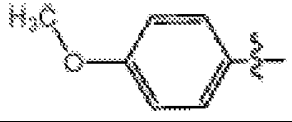
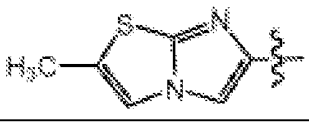
Os compostos no quadro 1 (em que o símbolo L representa uma ligação directa e, assim, o símbolo R^2 está directamente ligado conforme apresentado) foram preparados utilizando procedimentos análogos aos da preparação de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (1A ou 1A-1), utilizando os materiais de partida adequados e subsequente separação quiral quando um produto enantiomericamente enriquecido é indicado. Quando designado como enantiomericamente enriquecido, a estereoquímica é (R) conforme a seguir indicado.

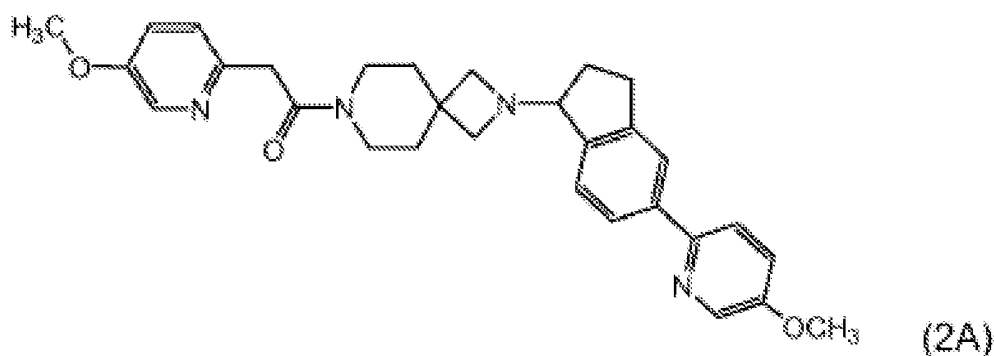
Quadro 1

		
Exemplo n°.	R^1	R^2
1B (enantiómero enriquecido)		pirimidina-2-ilo

MS (ES+) 499,5 (M+H) ⁺ , ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,83-2,02 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,23 (t, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,53-3,67 (m, 4H), 4,09-4,22 (m, 3H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40 (s lr., 2H), 7,46 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,85 (d, 2H).		
1C (enantiómero enriquecido)		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 479,3 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1,64-1,68 (m, 4 H), 2,02-2,06 (m, 1 H), 2,29 (s, 1 H), 2,51 (s, 1 H), 2,96-2,99 (m, 1 H), 3,10-3,13 (m, 2 H), 3,43-3,47 (m, 3 H), 3,88-4,05 (m, 4 H), 4,29-4,32 (m, 1 H), 4,96-4,99 (m, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 8,25 - 8,41 (m, 2 H), 8,89 (d, 2 H), 10,17 (s lr., 1 H).		
1D (enantiómero enriquecido)		2-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 483,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1 H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (s lr., 1H), 8,30 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).		
1E (racémico)		5-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 483,5 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,48 min., XBridge C18 4,6x50mm 5um, 5-100% acetonitrilo:água (0,1 % ácido fórmico).		

1F (racémico)		1,3-tiazol-2-ilo
MS (APCI) 474,7 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,56-1,62 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 5H), 3,45 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,90-3,94 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).		
1F-1 (enantiómero enriquecido)		1,3-tiazol-2-ilo
MS (ES+) 475,3 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,56-1,62 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 5H), 3,45 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,90-3,94 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).		
1G (enantiómero enriquecido)		5-metil-1,3-tiazol-2-ilo
MS (ES+) 487,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,86-1,90 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,53-2,64 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,51-3,70 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,07-4,25 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,94-5,01 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,89 (s lr., 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).		
1H (enantiómero enriquecido)		1,2,3-triazol-2-ilo

MS (ES+) 489,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,71-1,76 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 4H), 3,51-3,58 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 3H), 7,92 (s lr., 1H).		
1I (racémico)		fenoxi
MS (ES+) 484,5 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,78 min., XBridge C18 4,6x50mm 5um, 5-100% acetonitrilo:água (0,1 % ácido fórmico).		
IJ (enantiómero enriquecido)		6-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 483,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,52-1,59 (m, 2 H), 1,60-1,67 (m, 2 H), 1,97-2,08 (m, 2 H), 2,18-2,30 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,83-2,94 (m, 2 H), 3,02-3,13 (m, 1 H), 3,27-3,37 (m, 4 H), 3,48 (t, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 6,79-6,85 (m, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H).		
IK (enantiómero enriquecido)		6-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 513,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ 1,50-1,60 (m, 4 H), 1,75-1,88 (m, 1 H), 2,01-2,08 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,74-2,80 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 3 H), 3,08-3,10 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,35-3,45 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H).		

Exemplo 2**Preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (2A):**

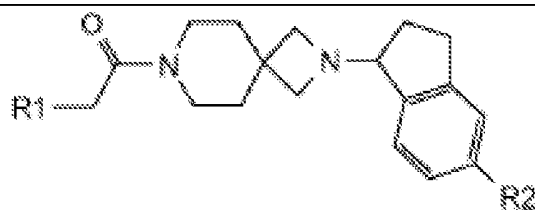
Preparou-se uma solução de 50 mL de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (2-1c, 1,30 g, 2,50 mmol) em dioxano desoxigenado (corrente de azoto durante 15 minutos). Preparou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 2 M (30 mL) e desoxigenou-se com uma corrente de azoto durante 15 minutos. Adicionou-se a solução de pinacolborato anterior (2 mL, 0,1 mmol) a uma placa com 24 recipientes que contém o hetero-halogeneto adequado; neste caso 2-cloro-5-metoxipiridina (14,3 mg, 0,1 mmol). Adicionou-se catalisador $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,009 mmol) a cada recipiente. Adicionou-se a solução de Na_2CO_3 (1 mL, 2 M) a cada recipiente utilizando uma multipipeta. Secou-se as misturas de reacção e aqueceu-se a 110°C sob agitação durante 5 horas. Removeu-se o dioxano sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etilo (2 mL) a cada recipiente e, após agitação, deitou-se foram a camada aquosa. Concentrou-se a solução de acetato de etilo e purificou-se directamente o material impuro por HPLC preparativa,

efectuando a eluição com água/acetonitrilo. MS (ES) 499,13 (M+H)⁺. Tempo de retenção: 2,12 minutos, XBridge C18 4,6x50mm 5um, 5%-100% de acetonitrilo:água (0,1% de ácido fórmico).

Os compostos listados no quadro 2 seguintes foram preparados utilizando o procedimento descrito antes para a preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (2A), com os materiais de partida adequados. Todos os compostos no quadro 2 são racêmicos, salvo quando indicado de outro modo.

Quadro 2

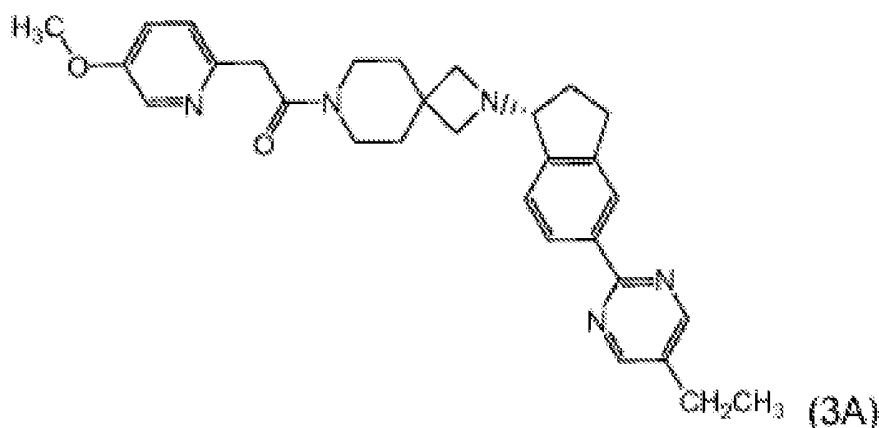
Exemplo n°.	R ¹	R ²
2B	5-metoxipiridina-2- ilo	2-metil-piridina-4-ilo
MS (ES) 483,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,04 min.		
2C	5-metoxipiridina-2- ilo	4-ciano-piridina-2-ilo
MS (ES) 494,15 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,05 min.		
2D	5-metoxipiridina-2- ilo	5-metil-piridina-2-ilo
MS (ES) 483,17 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,28 min.		
2E	5-metoxipiridina-2- ilo	5-metoxi-pirimidina-2-ilo



Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES) 500,15 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,13 min.		
2F	5-metoxipiridina-2-ilo	6-metoxi-pirimidina-4-ilo
MS (ES) 500,25 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,15 min.		
2G	5-metoxipiridina-2-ilo	4-metil-piridina-2-ilo
MS (ES) 483,16 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,24 min.		
2H	5-metoxipiridina-2-ilo	pirazina-2-ilo
MS (ES) 470,15 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,86 min.		
2I	5-metoxipiridina-2-ilo	4,6-dimetil-pirimidina-2-ilo
MS (ES) 498,15 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,28 min.		
2J	5-metoxipiridina-2-ilo	6-metil-piridina-2-ilo
MS (ES) 483,15 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 2,35 min.		

Exemplo 3

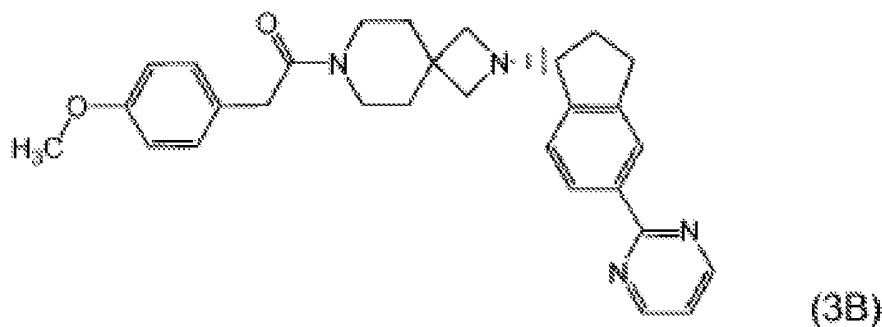
Preparação de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3A):



A uma solução de dicloridrato de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1c, 630 mg, 1,38 mmol) em dimetilformamida (5 mL) adicionou-se ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 230 mg, 1,38 mmol), HBTU (523 mg, 1,38 mmol) e trietilamina (1,20 mL, 8,5 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 15 horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e azeotropou-se o DMF residual com tolueno. Repartiu-se o resíduo entre 50 mL de acetato de etilo e 50 mL de uma solução de NaOH 1 N. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura saturada, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 8 g de sílica da Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI) (1%-10% de MeOH em CH₂Cl₂ em 20 minutos) para se obter o produto desejado (554 mg, 79,4%) com o aspecto de uma espuma esbranquiçada. Agitou-se o sólido em 50 mL de éter diisopropílico ao refluxo durante 6 horas e

filtrou-se para se obter um pó cinzento claro (490 mg, 71%). MS (ES+) 498,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3 H), 1,53 - 1,77 (m, 4 H), 1,77 - 2,01 (m, 1 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 2,65 (q, 2 H), 2,76 - 2,94 (m, 1 H), 2,95 - 3,18 (m, 5 H), 3,30 - 3,54 (m, 4 H), 3,69 - 3,86 (m, 5 H), 3,88 - 4,04 (m, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 8,13-8,29 (m, 3 H), 8,60 (s, 2 H). [α]_D²⁰ = +40,0° (c = 10 mg/mL, MeOH).

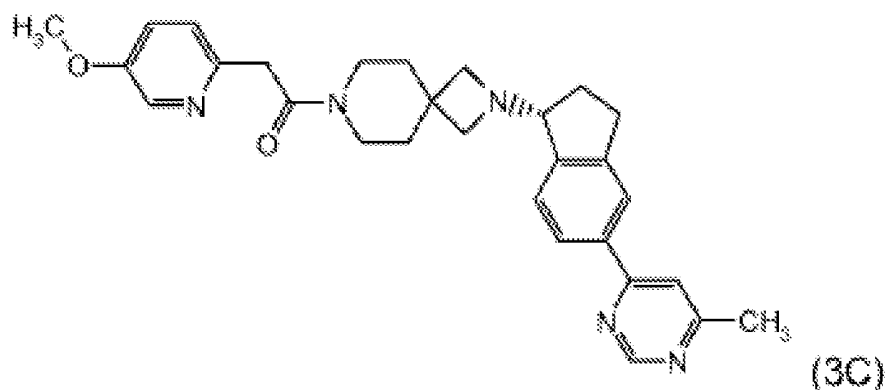
Preparação de 7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3B):



Agitou-se uma mistura de dicloridrato de 2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1e, 600 mg, 1,40 mmol), ácido p-metoxifenilacético (232 mg, 1,40 mmol), HBTU (529 mg, 1,40 mmol) e trietilamina (1,2 mL, 8,6 mmol) em 5 mL de DMF à temperatura ambiente durante 20 horas. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica, azeotropou-se com tolueno e repartiu-se entre NaOH 1 N (50 mL) e acetato de etilo (50 mL). Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 24 g de sílica da Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI) (1%-15% de MeOH em DCM em 30 minutos)

para se obter o produto com o aspecto de uma espuma clara. Agitou-se este sólido com éter dietílico (80 mL) durante 18 horas e filtrou-se para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido cinzento claro (540 mg, 82%). MS (ES+) 469,5 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1 H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1 H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H). [α]_D²⁰ = +43,2° (c = 8 mg/mL, MeOH).

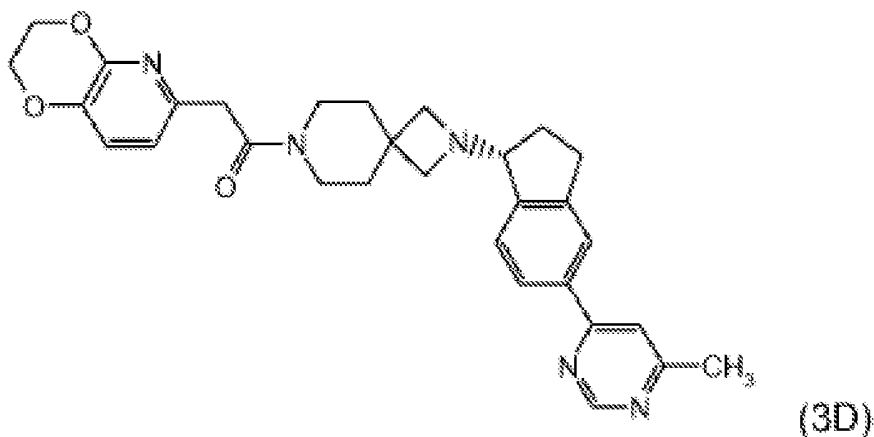
Preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3C):



A uma mistura de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 8,90 g, 53,2 mmol) em diclorometano (225 mL) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (8,63 g, 53,2 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas à temperatura ambiente. Num frasco em separado, adicionou-se trietilamina (28,3 mL, 203 mmol) a uma mistura de dicloridrato de 2-[5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g, 22,5 g, 50,7 mmol) em

diclorometano (113 mL). Adicionou-se o ácido activado à solução de amina e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1 N, 80 mL) e 100 mL de água e agitou-se a mistura durante 10 minutos. Lavou-se a camada aquosa com 150 mL de diclorometano. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com NH_4Cl aquoso (3x) para se remover material de partida amina residual. Concentrou-se a solução orgânica até se obter um óleo verde claro-âmbar e agitou-se a 50°C em EtOAc (150 mL) até se obter uma solução. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente sob agitação. Formou-se um sólido e diluiu-se a pasta espessa com 50 mL de EtOAc e 50 mL de heptanos. Agitou-se a pasta durante 1 hora e filtrou-se sob azoto para se obter 2-(5-metoxi-piridina-2-il)-1-{2-[(R)-5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il}-etanona (22 g, 89,7%) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. MS (ES+) 484,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 1,74 (dt, 4 H), 1,95-1,99 (m, 1 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 3,11 - 3,21 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 4 H), 3,51 - 3,61 (m, 4 H), 3,83 - 3,92 (m, 5 H), 4,17 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,88 (s, 1 H), 8,00 (d, 1H), 8,06 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 9,02 (s, 1 H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55,0^\circ$ (c = 1 mg/mL, MeOH).

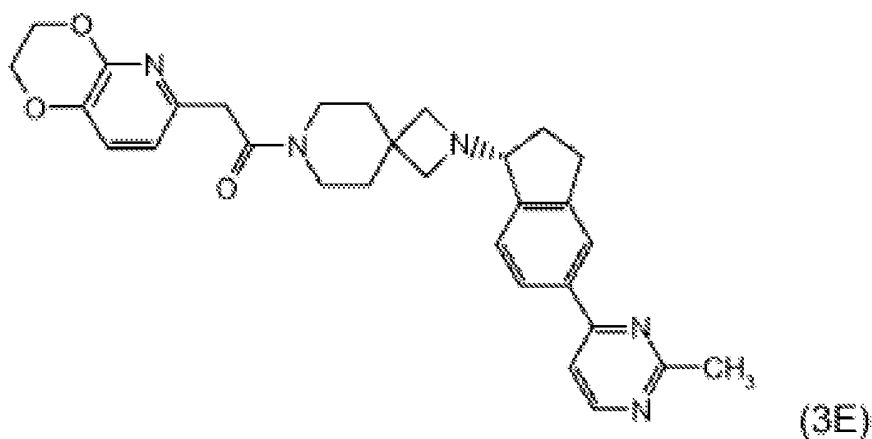
Preparação de 6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (3D).



A uma suspensão de dicloridrato de 2-[(R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g, 450 mg, 1,10 mmol) em 10 mL de diclorometano adicionou-se trietilamina (0,93 mL, 6,63 mmol). Depois da mistura se tornar numa solução homogénea, adicionou-se a uma solução de ácido (2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-acético (SM-1aj, 2,87 mg, 1,24 mmol) em 3 mL de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 5 minutos e adicionou-se HBTU (432 mg, 1,10 mmol) em 2 mL de DMF. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção por adição de 10 mL de NaHCO₃ e diluiu-se com 50 mL de diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de fase inversa (Biotage (Biotage Inc.)), efectuando a eluição com 95%-50% de água em CH₃CN, para se obter 310 mg (55%) do produto desejado com o aspecto de um pó esbranquiçado. MS (ES⁺) 512,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,66 - 1,77 (m, 4 H), 1,92 (qd, 1 H), 2,18 - 2,33 (m, 1 H), 2,56

(s, 3 H), 2,90 (s, 1 H), 3,04 - 3,19 (m, 1 H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 4 H), 3,73 (s, 2 H), 4,05-4,09 (m, 1 H), 4,18 - 4,26 (m, 2 H), 4,35 - 4,46 (m, 2 H), 6,83 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,99 (d, 1 H). $[\alpha]_D^{20} = +49,0^\circ$ (c = 2,0 mg/mL, MeOH).

Preparação de 6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (3E)

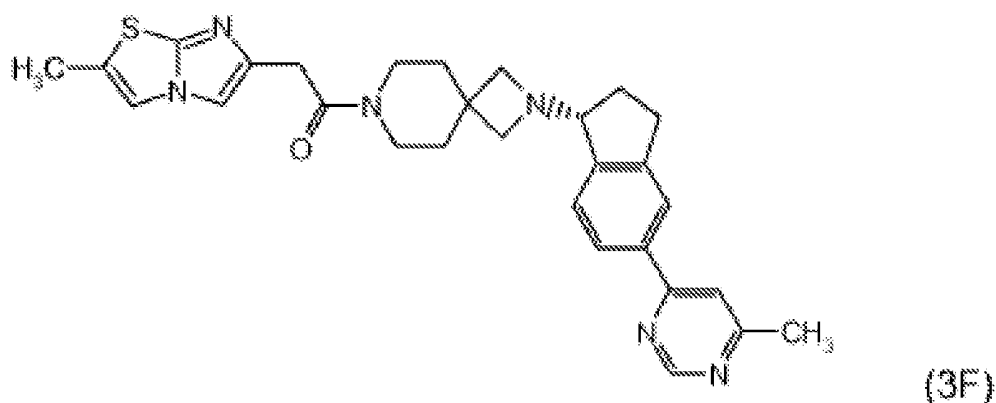


A uma mistura de ácido 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-acético (SM-1aj, 27,27 g, 139,73 mmol), diclorometano (495 mL) e trietilamina (67,74 mL, 468,03 mmol) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (22,66 g, 139,73 mmol) a 20°C, aqueceu-se a mistura resultante a 40°C e agitou-se durante 2 horas. Carregou-se a mistura de reacção com dicloridrato de 2-[(R)-5-(2-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]-nonano (3-1h, 49,50 g, 121,51 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 40°C durante 2 horas, monitorizando por HPLC quando ao consumo de material de partida amina. Ajustou-se a temperatura de reacção para uma temperatura inferior a

25°C, carregou-se com água (1500 mL) e agitou-se durante 5 minutos. Separou-se as camadas, concentrou-se a camada orgânica até à secura, restituiu-se com EtOAc (1000 mL) e concentrou-se novamente até aproximadamente 300 mL. Arrefeceu-se a solução espessa resultante até 20°C e agitou-se até se dar a formação de cristais.

Diluiu-se a mistura muito espessa com EtOAc (1000 mL), agitou-se durante 5 minutos, filtrou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica a 45°C para se obter o composto em epígrafe (21,8 g, 35%). MS (ES+) 512,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64-1,75 (m, 4 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,85-2,94 (m, 1 H), 3,08-3,20 (m, 5 H), 3,45-3,57 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,98 (dd, 1 H), 4,22-4,28 (m, 2 H), 4,41-4,46 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H).

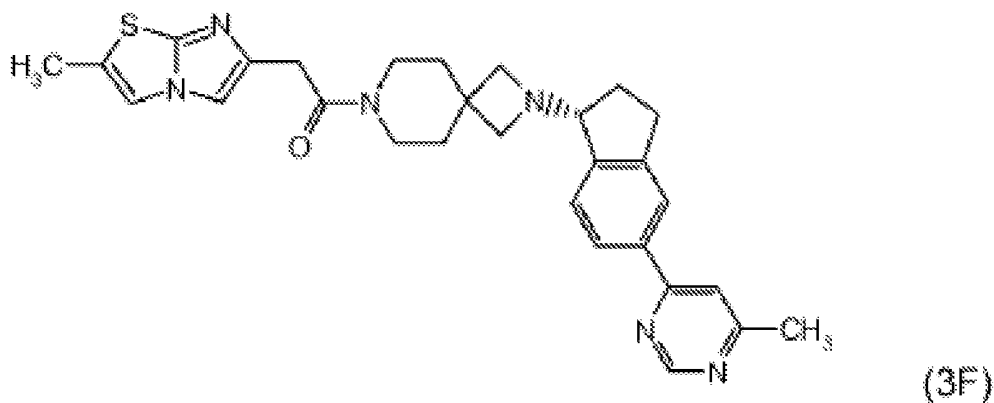
Preparação de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro [3,5]nonano (3F); Método A



A uma suspensão de dicloridrato de 2-[(R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g, 540 mg, 1,22 mmol) em 10 mL de diclorometano adicionou-

se trietilamina (492 mg, 4,90 mmol). Depois da mistura se tornar uma solução homogênea, adicionou-se a uma solução de ácido (2-metil-7,7a-di-hidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-acético (SM-1ad, 251 mg, 1,28 mmol) em 3 mL de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 5 minutos e adicionou-se HBTU (462 mg, 1,22 mmol) em 2 mL de DMF. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção por adição de 10 mL de NaHCO_3 e diluiu-se com 50 mL de diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de CH_3CN e aqueceu-se a solução a 100°C durante 1 hora, sob agitação. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se sob uma pressão hipobárica os sólidos resultantes para se obter o produto desejado com o aspecto de um pó esbranquiçado (428 mg, 69%). MS (ES+) 513,5 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,70-1,74 (m, 4 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3 H), 2,86-2,97 (m, 1 H), 3,11-3,15 (m, 1 H), 3,31-3,34 (m, 3 H), 3,52-3,55 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,05-4,09 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,78 - 7,79 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 2 H), 8,93 (s, 1 H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45,3^\circ$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH).

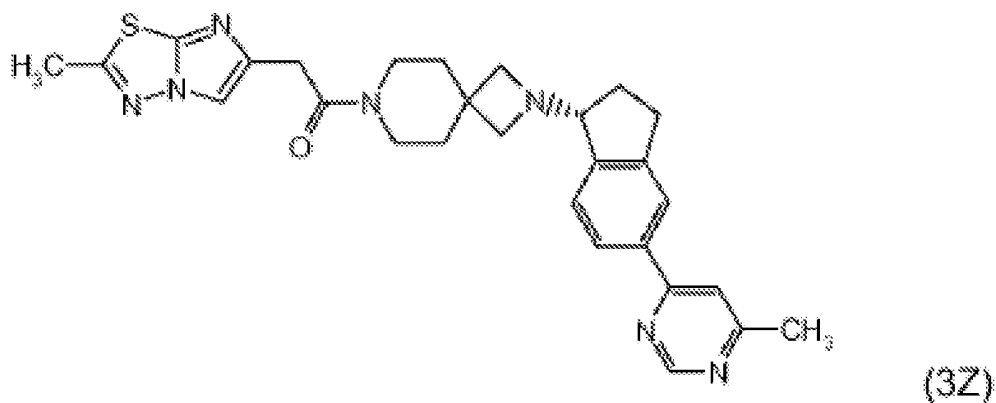
Preparação de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3F); Método B



A uma mistura de ácido (2-metil-7,7a-di-hidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-acético (SM-1ad, 2,52 g, 12,85 mmol), diclorometano (50 mL) e trietilamina (1,63 mL, 11,68 mmol) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (2,08 g, 12,85 mmol) a 20°C, aqueceu-se a mistura resultante a 40°C e agitou-se durante 2 horas. A análise por HPLC decorridas 2 horas indicou uma conversão > 98% no intermediário desejado. Carregou-se então a mistura de reacção com trietilamina (6,51 mL, 46,72 mmol) e depois com dicloridrato de 2-[(R)-5-(6-metil-pirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1 g, 5,0 g, 11,68 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 40°C durante 2 horas, monitorizando por HPLC o consumo de material de partida amina. Ajustou-se a temperatura de reacção para um valor inferior a 25°C, carregou-se com água (15 mL) e agitou-se durante 5 minutos. Separou-se as camadas e lavou-se a camada orgânica com água (15 mL). Concentrou-se a camada orgânica para remover o diclorometano, substituindo-o por isopropanol até um volume de aproximadamente 70 mL à pressão atmosférica até se alcançar 81°C. Reduziu-se a

temperatura para 50°C e manteve-se a esta para cristalização. Depois de se formarem os sólidos, ajustou-se a temperatura até 10°C à taxa de 0,2°C/minuto (2,5 horas) e manteve-se a esta durante 1 hora. Filtrou-se então o sólido, lavou-se a massa resultante de filtração com isopropanol e secou-se o produto sob uma pressão hipobárica a 45°C durante 8 horas para se obter o produto desejado 3F com o aspecto de um pó esbranquiçado (4,73 g, 79%).

Preparação de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3Z).



A uma mistura de dicloridrato de 2-[(R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3-1g, 800 g, 1,87 mol), ácido (2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acético (SM-1ae, 406,4 g, 2,06 mol) e trietilamina (1,31 L, 9,37 mol) em diclorometano (8 L) adicionou-se T3P (2150 g, 3,37 mol), gota a gota e ao longo de 45 minutos, e agitou-se durante 1 hora mantendo a temperatura entre 20°C e 30°C. Adicionou-se, gota a gota, água (4 L) e agitou-se a mistura de reacção a 30°C durante 15 minutos. Separou-se as camadas e concentrou-se a camada aquosa para remover o solvente residual, sob uma pressão

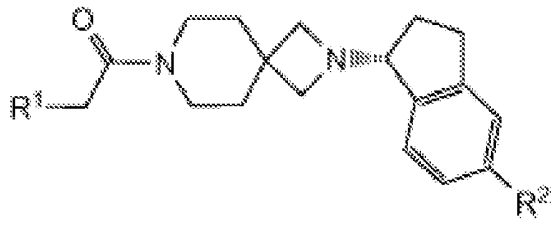
hipobárica parcial a 20°C. Tratou-se a camada aquosa com carvão activado (20% em peso), agitou-se durante 30 minutos e filtrou-se através de Celite®, lavando com água. Ajustou-se o pH do filtrado até pH 7,5-8,0 com NaOH 1 N. Extraiu-se a pasta resultante com diclorometano (12 L) e agitou-se durante 10 minutos à temperatura ambiente. Separou-se as camadas e concentrou-se a camada orgânica sob pressão reduzida até aproximadamente 4 L. Adicionou-se acetato de isopropilo (12 L) e concentrou-se a solução sob pressão reduzida a 78°C até 8 L. Arrefeceu-se lentamente a solução ao longo de 4 horas até 20°C. Agitou-se a pasta resultante durante 1 hora, filtrou-se e lavou-se com acetato de isopropilo (2,4 L). Secou-se ainda o sólido resultante sob uma pressão hipobárica a 45°C durante 8 horas para se obter o composto em epígrafe 3Z com o aspecto de um sólido branco cristalino (883 g, 92%). MS (ES+) 514,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,69-1,72 (m, 4 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,82-2,88 (m, 1 H), 3,03-3,20 (m, 5 H), 3,49-3,55 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,93-3,97 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H).

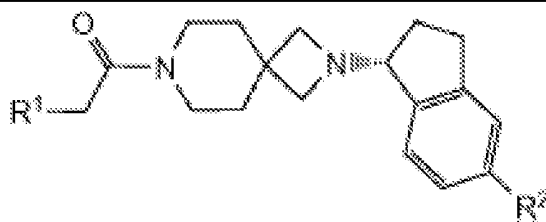
Formação de sal: um reactor de 5 L equipado com uma agitadora mecânica, tubagem de azoto e condensador foi carregado com o material referidos antes (200 g, 389,4 mmol) e depois com etanol (2L). Aqueceu-se então a mistura resultante a 70°C e agitou-se durante pelo menos 10 minutos. Num frasco em separado, carregou-se ácido fumárico (51,97 g, 447,8 mmol) e depois etanol (2L). Agitou-se a mistura resultante até estar dissolvida e misturou-se as duas soluções etanólicas, mantendo a temperatura > 65°C. agitou-se então a solução resultante durante 1 hora a 70°C

sob azoto e sob agitação. Arrefeceu-se então a uma taxa de 0,2°C por minuto até 55°C, manteve-se a 55°C durante pelo menos 1 hora, depois arrefeceu-se até 5°C a 0,2°C/minuto e manteve-se durante pelo menos 12 horas a 5°C. Filtrou-se então a solução, lavou-se com etanol (400 mL) e secou-se a 50°C com sangria de azoto de um dia para o outro. Isolou-se o sal fumarato desejado do composto em epígrafe (208,4 g, rendimento de 85%) com o aspecto de um sólido brônzeo esbranquiçado.

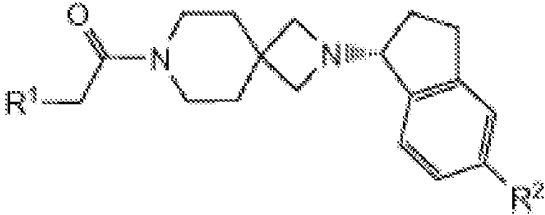
Os compostos listados no quadro 3 seguintes foram preparados utilizando procedimentos semelhantes aos descritos antes para a preparação de 3A-3F, 3Z com os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 3 é R.

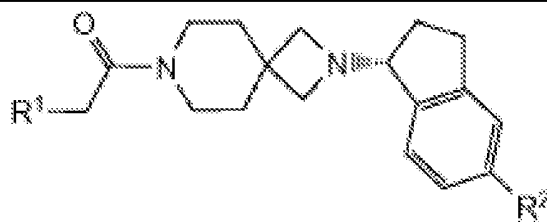
Quadro 3

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
3G	5-metoxipiridina-2-ilo	pirimidina-2-ilo

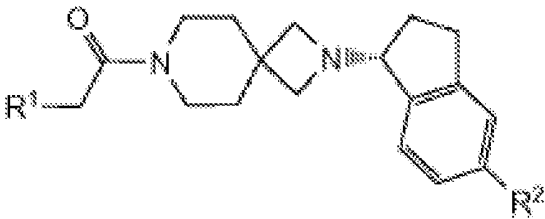


Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 470,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (s lr., 1H), 8,80 (d, 2H).		
3H	5-metoxipiridina-2-ilo	5-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 484,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,60-1,70 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,27-3,37 (m, 4H), 3,41-3,50 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,13-4,16 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,20-8,25 (m, 3H), 8,60 (s, 2H).		
3I	5-metilpiridina-2-ilo	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 454,2 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,66-1,74 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 4H, sobreposto com CD ₃ OD), 3,48-3,55 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 8,79 (d, 2H).		

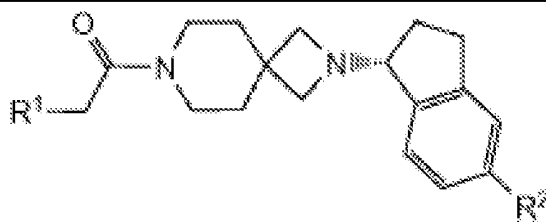
		
Exemplo n°.	R¹	R²
3J	5-metilpiridina-2-ilo	1-metil-1H-pirazol-3-ilo
MS (ES+) 456,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,79-1,83 (m, 4 H), 2,13-2,17 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,41-2,60 (m, 1 H), 3,01-3,04 (m, 1 H), 3,18-3,22 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,48-3,54 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,00-4,04 (m, 2 H), 4,10-4,14 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H) 7,42-7,63 (m, 2 H) 7,65-7,89 (m, 2 H) 8,17-8,36 (m, 2 H).		
3K	5-metoxipiridina-2-ilo	2-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 484,4 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,76-1,81 (m, 4 H), 2,04-2,09 (m, 1 H), 2,40-2,46 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,55-3,58 (m, 4 H) 3,72-3,75 (m, 2 H), 3,82-3,87 (m, 7 H), 4,57-4,60 (m, 1 H), 7,27-7,29 (m, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H).		
3L		6-metil-pirimidina-4-ilo



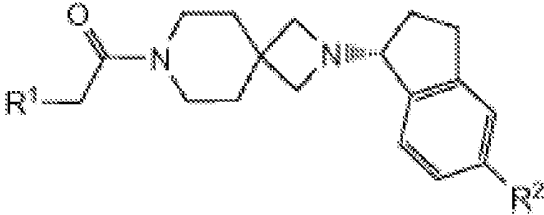
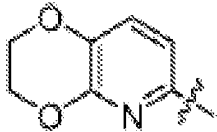
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 493,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,67-1,72 (m, 4H), 1,94-1,98 (m, 1 H), 2,16-2,20 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,86-2,91 (m, 1 H) 3,05-3,16 (m, 5 H), 3,54-3,58 (m, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 6,75-6,78 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,54-7,58 (m, 3 H), 7,86 (t, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 9,13 (s, 1 H).		
3M	5-metilpiridina-2-ilo	6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 468,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,80-1,84 (m, 4H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,61 (s, 3H) 3,13-3,17 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 3H), 3,96-4,15 (m, 4H), 4,00-4,05 (m, 2H), 4,19-4,24 (m, 2 H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (s lr., 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).		
3N	5-metoxipiridina-2-ilo	1-metil-1H-pirazol-3-ilo

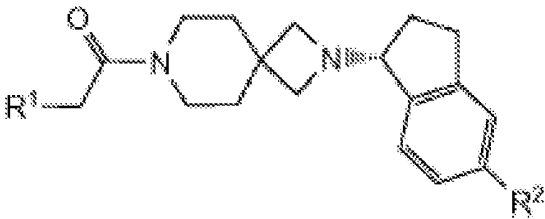
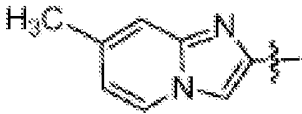
		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 472,4 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,13-1,24 (m, 2 H), 1,27 (t, 1 H), 1,30-1,36 (m, 3 H), 1,51-1,60 (m, 1 H), 1,88 (d, 1 H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 2,50-2,61 (m, 1 H), 2,80-2,97 (m, 4 H), 2,99-3,10 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36-3,44 (m, 2 H), 3,47-3,56 (m, 4 H), 4,26 (t, 1 H), 6,05 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,05-7,14 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H). [α]_D²⁰ = +21,2° (c = 10 mg/mL, metanol)		
30		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 500,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,72-1,75 (m, 4 H), 1,91-1,92 (m, 2 H), 2,25-2,27 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,89-2,91 (m, 1 H), 3,09-3,12 (m, 1 H), 3,32-3,34 (m, 3 H), 3,53-3,57 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,07-4,10 (m, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,80 (d, 2 H). [α]_D²⁰ = +19,7° (c = 4,6 mg/mL, metanol)		
3P	5-metoxi-2-acetamido-fenilo	pirimidina-2-ilo

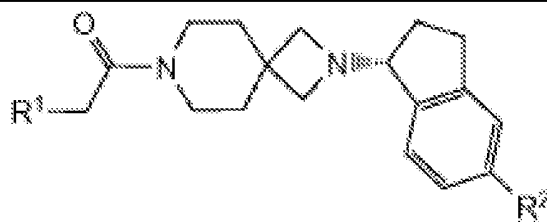
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 526,0 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62-1,75 (m, 4 H), 1,84-1,99 (m, 1 H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,20 (s, 3 H), 2,76-2,91 (m, 1 H), 2,97-3,21 (m, 5 H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,62 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 6,89-7,01 (m, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,77 (d, 2 H), 10,17 (s lr., 1 H).		
3Q		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 479,6 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,72-1,76 (m, 4 H), 1,91-1,94 (m, 1 H), 2,25-2,29 (m, 1 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,11-3,14 (m, 1 H), 3,28-3,35 (m, 4 H), 3,52 - 3,63 (m, 4 H), 3,91 (s, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 6,89 (td, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,47 (dd, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,82 (d, 2 H).		
3R		pirimidina-2-ilo



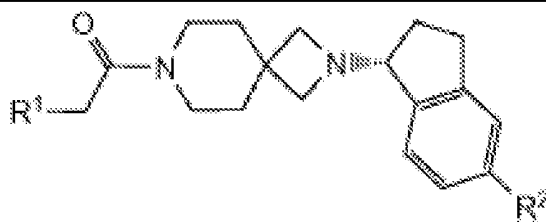
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 498,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,68 (dt, 3 H), 1,81-1,92 (m, 4 H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 1 H), 3,02-3,26 (m, 4 H), 3,41-3,51 (m, 4 H), 3,61-3,64 (m, 1 H), 3,92-4,04 (m, 1 H), 4,12-4,56 (m, 4 H), 6,89 (d, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2 H), 7,34-7,42 (m, 1 H), 8,22-8,28 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H).		
3S	5-metoxipiridina-2-ilo	4-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 484,6 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 2,32-2,35 (m, 4 H), 2,60-2,71 (m, 1 H), 2,82-2,94 (m, 1 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,80 (d, 3 H), 3,87-3,94 (m, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 4,16-4,26 (m, 4 H), 4,58 (s, 2 H), 4,61 (s, 3 H), 4,65-4,72 (m, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,96-9,02 (m, 2 H), 9,05 (s, 1 H), 9,52 (d, 1 H).		
3T	5-metilpiridina-2-ilo	4-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 468,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,69-1,72 (m, 4 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 4 H), 3,52-3,56 (m, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,24 - 8,33 (m, 2 H), 8,63 (d, 1 H).		

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
3U		4-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 512,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,77 (m, 4 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 4 H), 3,50 - 3,57 (m, 4 H), 3,74 (s, 2 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,22 - 4,27 (m, 2 H), 4,39 - 4,43 (m, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H).		
3V	5-metoxipiridina-2-ilo	6-metoxi-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 500,3 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,71 (dt, 4 H), 1,91-1,95 (m, 1 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 3,26 - 3,36 (m, 4 H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H).		
3W	4-metoxifenilo	5-etil-pirimidina-2-ilo

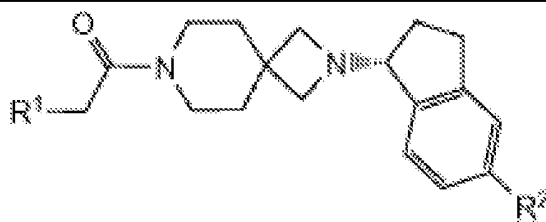
		
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 497,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,25 (t, 3 H), 1,48-1,58 (m, 4 H), 1,82-1,86 (m, 1 H), 2,03-2,11 (m, 1 H), 2,66 (q, 2 H), 2,78-2,85 (m, 1 H), 2,98 (p, 3 H), 3,06-3,09 (m, 2 H), 3,34-3,41 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,85-3,88 (m, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,76 (s, 2 H).		
3X		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 493,0 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,74 - 1,94 (m, 4 H), 2,03 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,93 - 3,11 (m, 1 H), 3,23 (dt, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 3,55 - 3,71 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 4,18 (dd, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,31 - 8,48 (m, 3 H), 8,92 (d, 2 H).		
3Y		4-metil-pirimidina-2-ilo



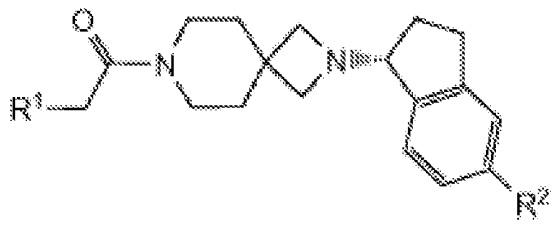
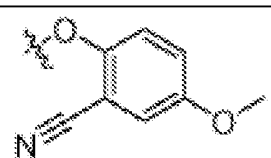
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 514,0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,79-1,84 (m, 4 H), 1,98-2,24 (m, 1 H), 2,34-2,59 (m, 4 H), 2,66-2,85 (m, 3 H), 3,03-3,06 (m, 1 H), 3,19-3,21 (m, 1 H), 3,56-3,61 (m, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 3,93 (d, 2 H), 4,04 (d, 2 H), 4,73-4,76 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,24-8,49 (m, 2 H), 8,65 (d, 1 H).		
3AA	5-metoxipiridina-2-ilo	6-etil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 498,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,33 (t, 3 H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,89-1,93 (m, 1 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 2,92 (d, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,30 - 3,34 (m, 2 H), 3,48 - 3,56 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 9,01 (s, 1 H).		
3AB	2-ciano-4-metoxifenilo	6-etil-pirimidina-4-ilo



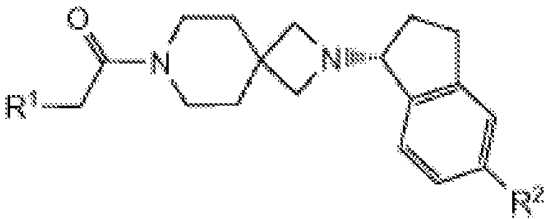
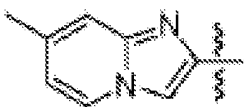
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 522,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,32 - 1,39 (t, 3 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 4 H), 2,02 - 2,08 (m, 1 H), 2,37 - 2,43 (m, 1 H), 2,88 (q, 2 H), 3,02 (d, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,58 - 3,81 (m, 8 H), 3,83 (s, 3 H), 3,90 - 3,93 (m, 2 H), 4,40-4,44 (m, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 9,05 (d, 1 H).		
3AC	5-metoxipiridina-2-ilo	6-ciano-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 495,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,73 (dt, 4 H), 1,85 - 2,03 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 1 H), 2,82 - 3,02 (m, 1 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,34 - 3,38 (m, 2 H), 3,50 - 3,63 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,10 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,13-8,19 (m, 2 H), 8,46 (d, 1 H), 9,30 (d, 1 H).		
3AD	4-metoxifenilo	oxazol-2-ilo

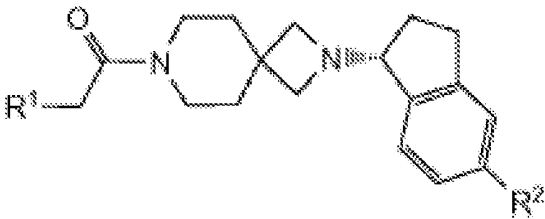
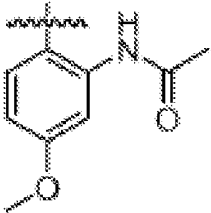
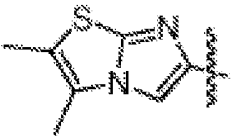


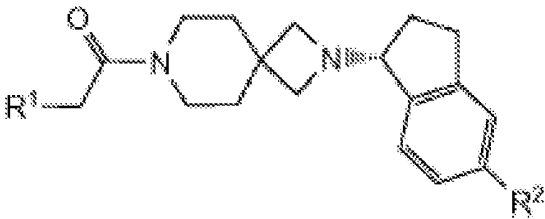
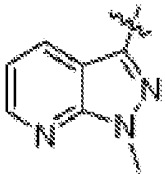
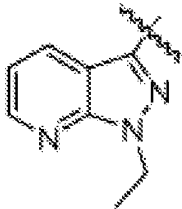
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 458,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,58 (d, 2 H), 1,67-1,75 (m, 2 H), 1,86-1,97 (m, 1 H), 2,18-2,32 (m, 2 H), 2,83-2,96 (m, 1 H), 3,06-3,17 (m, 2 H), 3,21-3,24 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 2 H), 3,51-3,59 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03-4,05 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 7,13-7,19 (m, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H).		
3AE	5-metoxipiridina-2-ilo	pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 470,2 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,64-1,78 (m, 4 H), 1,88-2,00 (m, 1 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 2,87-2,97 (m, 1 H), 3,09-3,20 (m, 1 H), 3,26-3,32 (m, 2 H), 3,33-3,39 (m, 2 H), 3,54 (q, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,11 (dd, 1 H), 7,23-7,30 (m, 1 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,94-8,04 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 9,16 (s, 1 H).		
3AF	5-ciclopropilpiridina-2-ilo	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 479,7 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 0,71-0,74 (m, 2 H), 1,02-1,05 (m, 2 H), 1,68-1,74 (m, 4 H), 1,88-1,97 (m, 2 H), 2,21-2,29 (m, 1 H), 2,86-2,94 (m, 1 H), 3,09-3,16 (m, 1 H), 3,26-3,30 (m, 4 H), 3,48-3,56 (m, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,06-4,08 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 8,82 (d, 2 H).		

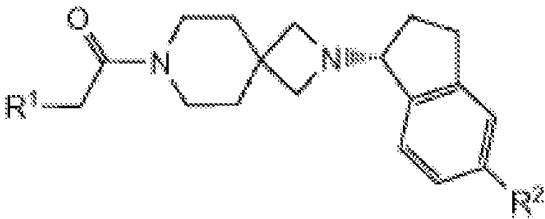
		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
3AG	5-metoxipiridina-2-ilo	oxazol-2-ilo
MS (ES+) 459,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,43 (t, 1 H), 1,70 (s lr., 4 H), 2,19 (s, 2 H), 2,90 (s lr., 1 H), 3,06-3,29 (m, 5 H), 3,46-3,56 (m, 4 H), 3,83-3,89 (m, 5 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,42 (s lr., 1 H), 7,69-7,73 (m, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 7,93-7,98 (m, 1 H), 8,21 (d, 1 H).		
3AH	4-(trifluorometil)-fenilo	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 507,9 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,63-1,72 (m, 4 H), 1,92-1,98 (m, 1 H), 2,16-2,25 (m, 1 H), 2,84-2,92 (m, 1 H), 3,08-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,22 (m, 4 H), 3,33-3,36 (m, 2 H), 3,50-3,53 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 4,03 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,36-7,39 (m, 3 H), 7,57 (d, 2 H), 8,26 (d, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H).		
3AI		6-metil-pirimidina-4-ilo

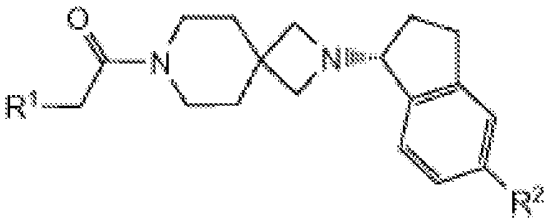
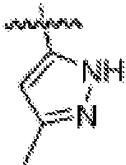
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 524,6 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1,70 - 1,76 (m, 2 H), 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 1,93-1,97 (m, 1 H), 2,16-2,20 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,86-2,30 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,15-3,19 (m, 4 H), 3,49 - 3,59 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 3,97 (dd, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 7,01 - 7,04 (m, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 9,12 (d, 1 H).		
3AJ	4-metoxifenilo	H
MS (ES+) 391,3 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,53 - 1,59 (m, 2 H), 1,65 - 1,73 (m, 2 H), 1,84-1,88 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,80-2,82 (m, 1 H), 3,04 (dt, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,29-3,33 (m, 2 H), 3,42 - 3,47 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,04 (dd, 1 H), 6,87 (d, 2 H), 7,12 - 7,18 (m, 3 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H).		
3AK	5-ciclopropilpiridina-2-ilo	6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 494,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,72 min		
3AL		4,6-dimetil-pirimidina-2-ilo

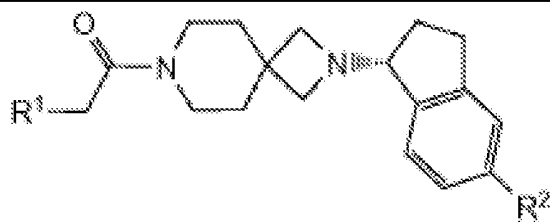
		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 528,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,99 min.		
3AM	2-ciano-4-metoxifenilo	6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 508,6 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,77 (m, 2 H), 1,78 - 1,85 (m, 2 H), 1,90-1,94 (m, 1 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,87-2,91 (m, 1 H), 3,12 (dt, 1 H), 3,23 - 3,27 (m, 2 H), 3,33 (dd, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,98 (d, 1 H).		
3AN		5-metil-pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 514,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,90 min.		
3AO		2,6-dimetil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 528,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,73 min.		
3AP		6-ciano-pirimidina-4-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 518,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,59 min.		
3AQ		6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 540,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,95 min.		
3AR		6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 527,7 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,73-1,77 (m, 4 H), 1,92-1,96 (m, 1 H), 2,24-2,28 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,90-2,94 (m, 1 H), 3,14 (dt, 1 H), 3,29 (dd, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 3,57 (d, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 4,09 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 9,01 (d, 1 H).		
3AS		pirimidina-2-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 457,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,41 (t, 3 H), 1,56-1,67 (m, 4 H), 1,84-1,91 (m, 1 H), 2,10-2,17 (m, 1 H), 2,79-2,88 (m, 1 H), 3,01-3,04 (m, 1 H), 3,05-3,17 (m, 4 H), 3,33-3,48 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,75 (d, 2 H).		
3AT		6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 508,5 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,70 - 1,76 (m, 4 H), 1,93-1,97 (m, 1 H), 2,26-2,30 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,91-2,94 (m, 1 H), 3,15 (dt, 1 H), 3,28 - 3,31 (m, 2 H), 3,36 (d, 2 H), 3,55 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,65 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,54 (dd, 1 H), 9,02 (d, 1 H).		
3AU		6-metil-pirimidina-4-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 522,6 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,44 (td, 3 H), 1,62-1,68 (m, 4 H), 1,88-1,92 (m, 1 H), 2,21-2,24 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,86-2,30 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 2 H), 3,26-3,31 (m, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,62 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 4,49 (q, 2 H), 7,16 (ddd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,18 (dq, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,98 (s, 1 H).		
3AV		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 505,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,76 - 1,82 (m, 4 H), 1,95-1,99 (m, 1 H), 2,29-2,33 (m, 1 H), 2,92-2,96 (m, 1 H), 3,12 - 3,21 (m, 1 H), 3,38 (dd, 2 H), 3,45 (d, 2 H), 3,57 - 3,63 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,18 (dd, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,41 (tt, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 5 H), 8,08 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,84 (d, 2 H).		

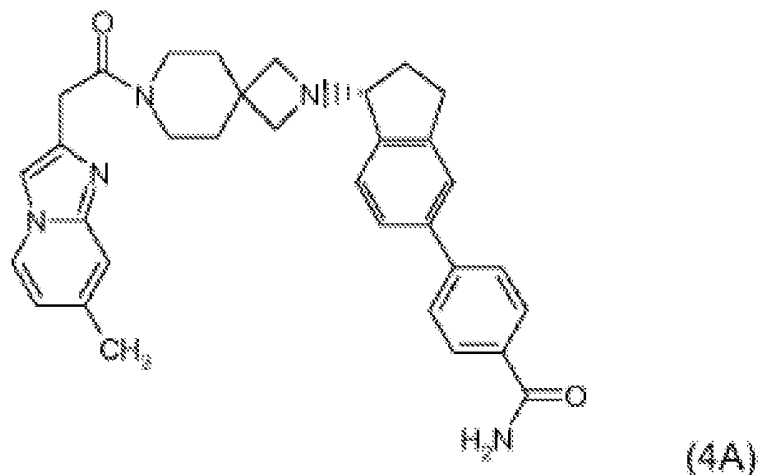
		
Exemplo n°.	R¹	R²
3AW		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 490,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃CN) δ 1,80 (t, 1 H), 1,86 (t, 1 H), 1,90 (t, 1 H), 1,97 (t, 1 H), 2,19-2,23 (m, 1 H), 2,47 - 2,59 (m, 1 H), 3,05-3,09 (m, 1 H), 3,25 (dt, 1 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,94 - 4,06 (m, 2 H), 4,10 - 4,22 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 4,93 (t, 1 H), 6,87 - 7,16 (m, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,86 (s lr., 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).		
3AX		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 443,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,65 - 1,79 (m, 4 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 3,11 - 3,17 (m, 1 H), 3,43 - 3,59 (m, 8 H), 3,71 (s, 2 H), 4,25 - 4,33 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,83 (d, 2 H).		



Exemplo n°.	R ¹	R ²
3AY		6-metil-pirimidina- 4-ilo
MS (ES+) 495,4 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,84 min.		
3AZ	5-ciclopropilpiridina-2-ilo	6-ciano-pirimidina- 4-ilo
MS (ES+) 505,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,94 min.		

Exemplo 4

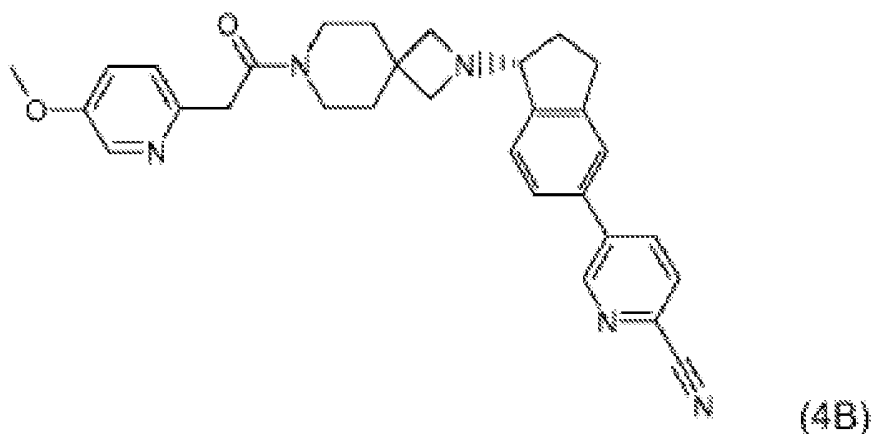
Preparação de 4-[(1R)-1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida (4A).



A uma mistura de cloridrato de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-benzamida (4-1b, 53 mg, 0,14 mmol) em 5 mL de diclorometano adicionou-se ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (25 mg, 0,13 mmol), trietilamina (53 mg, 0,52 mmol) e EDCI (25 mg, 0,13 mmol). Agitou-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente e extinguiu-se por adição de 10 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Adicionou-se diclorometano (50 mL) e lavou-se a solução orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa (numa coluna Phenomenex Luna (2) C18 21,2x150mm, 5% de H_2O /95% de MeOH (0,1% de ácido fórmico), 10,0 minutos, 28 mL/minuto) para se obter o produto desejado (6,6 mg, 9%) com o aspecto de uma goma. MS (ES+) 534,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,31-1,35 (m, 1 H), 1,76 - 1,87 (m, 4 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,50 (d, 1 H), 2,96 - 3,09 (m, 1 H), 3,16-3,20 (m, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 4 H), 3,84 - 3,91 (m, 2 H), 3,96

(d, 2 H), 4,04 - 4,14 (m, 2 H), 6,79 (dd, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H), 7,90 - 7,97 (m, 2 H), 8,24 (d, 1 H), 8,34 (s, 2 H).

Preparação de 5-[(1R)-1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carbonitrilo (4B):

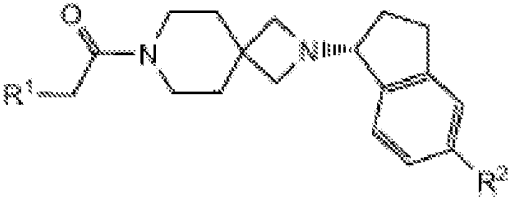


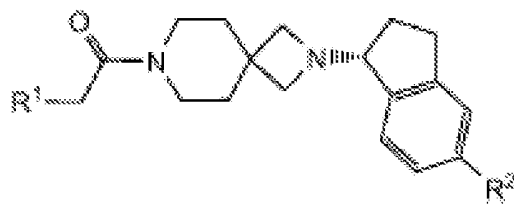
A uma mistura de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 28 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (5 mL) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (28 mg, 0,17 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas à temperatura ambiente. Num frasco em separado, adicionou-se trietilamina (68 mg, 0,67 mmol) a uma mistura de dicloridrato de 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-piridina-2-carbonitrilo (4-1d, 58 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (5 mL). Adicionou-se o ácido activado à solução de amina e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a mistura de reacção por adição de 10 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e diluiu-se com 50 mL de diclorometano. Recolheu-se a solução orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se.

Purificou-se por HPLC preparativa (numa coluna Phenomenex Luna (2) C18 21,2x150mm, 5% de H₂O/95% de MeOH (0,1% de ácido fórmico), 10,0 minutos, 28 mL/minuto) para se obter o composto em epígrafe (7,5 mg, 9%) com o aspecto de uma goma. MS (ES+) 494,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,76 - 1,87 (m, 4 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,55 (dd, 1 H), 3,00 - 3,12 (m, 1 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 4 H), 3,81 - 3,85 (m, 4 H), 3,86 (s, 1 H), 4,04 (d, 2 H), 4,18 (d, 2 H), 4,94 (dd, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 8,97 (d, 1 H).

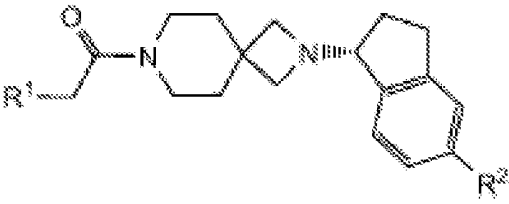
Os compostos listados no quadro 4 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de 4A, utilizando os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 4 é R.

Quadro 4

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
4C	5-etilpiridina-2-ilo	4-carbamoíl-fenilo

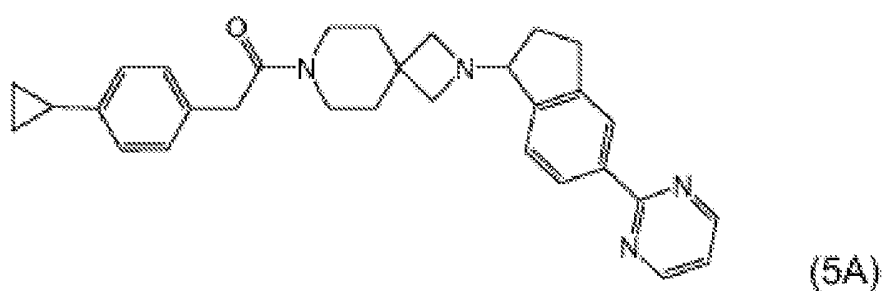


Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 509,1 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,32 (t, 3 H), 1,94 (d, 4 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 2,50 - 2,66 (m, 1 H), 2,83-2,87 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 1 H), 3,24 (t, 1 H), 3,59-3,63 (m, 4 H), 4,14-4,18 (m, 5 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 3 H), 7,68 - 7,74 (m, 3 H), 7,90 - 7,98 (m, 2 H), 8,32 (s lr., 1 H), 8,64 (s lr., 1 H).		
4D	5-metoxipiridina-2-ilo	4-carbamoíl-fenilo
MS (ES+) 511,0 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,71 (m, 4 H), 1,93 (d, 1 H), 2,25 (d, 1 H), 2,90 (s, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,31 - 3,37 (m, 2 H), 3,48 - 3,58 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,88 - 7,94 (m, 2 H), 8,13 (d, 1 H).		
4E		4-carbamoíl-fenilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 520,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,79-1,89 (m, 4 H), 2,15 (d, 1 H), 2,47-2,59 (m, 1 H), 2,63 (s, 2 H), 3,06 (d, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,56 - 3,63 (m, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 4,02 (d, 2 H), 4,12-4,16 (m, 2 H), 4,87 - 4,94 (m, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 7,66 - 7,75 (m, 4 H), 7,94 (d, 2 H), 8,27 (s 1r., 2 H), 8,37 (d, 1 H).		

Exemplo 5

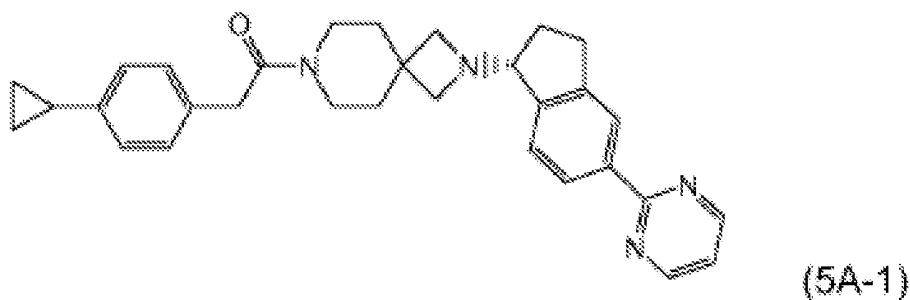
Preparação de 7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5A):



Adicionou-se trietilamina (0,1 mL) a uma solução de dicloridrato de 2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5-1b, 80 mg, 0,2 mmol), ácido 4-ciclopropilfenilacético (SM-1ag, 31 mg, 0,2 mmol) e HATU (93 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (5 mL),

num frasco. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro e extinguiu-se com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a cromatografia num sistema de purificação Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln, NE), utilizando uma coluna de 12 g de sílica com diclorometano-metanol como eluente. Obteve-se o produto final com o aspecto de um sólido esbranquiçado (89 mg, 92%). MS (APCI) 478,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 0,65 - 0,69 (m, 3 H), 0,92 - 0,97 (m, 2 H), 1,67-1,71 (m, 2 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H), 2,19-2,22 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 3,18-3,26 (m, 5 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 3,51-3,55 (m, 2 H), 3,66 - 3,70 (m, 3 H), 4,01-4,06 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 7,10 - 7,13 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,79 - 8,82 (m, 2 H).

Preparação de (R)-7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5A-1):



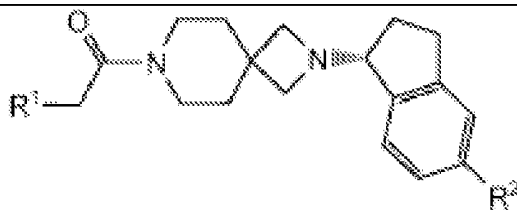
Separou-se a mistura racémica (5A) numa coluna quiral (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30mm, caudal - 100 g/minuto, 65/35 de CO_2/MeOH , com 0,1% de IPA) para se obter o composto em epígrafe (19 mg) com o aspecto de um pó branco. MS (APCI) 478,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 0,65 - 0,69 (m, 3

H), 0,92 - 0,97 (m, 2 H), 1,67-1,72 (m, 2 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H), 2,19-2,22 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 3,18-3,26 (m, 5 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 3,51-3,55 (m, 2 H), 3,66 - 3,70 (m, 3 H), 4,01-4,06 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 7,10 - 7,13 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,79 - 8,82 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20} = +34,8^\circ$ (c = 10,4 mg/mL, metanol).

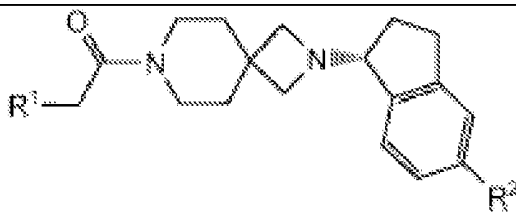
Os compostos listados no quadro 5 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos para a preparação de (R)-7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonano (5A-1), utilizando os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 5 é R.

Quadro 5

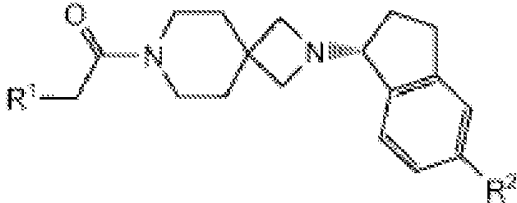
Exemplo n°.	R ¹	R ²
5B	5-etilpiridina-2-ilo	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 468,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,22 (t, 3H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,65 (q, 2H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 8,26 (s lr., 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,80 (d, 2H).		

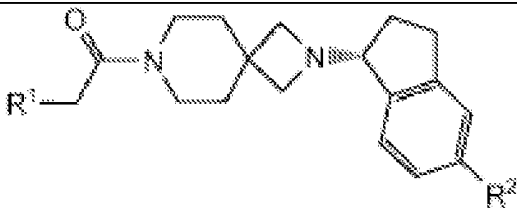


Exemplo n°.	R ¹	R ²
5C	5-metilpiridina-2-ilo	2H-1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 443,4 (M+H) ⁺ 1H NMR (CDCl ₃) δ 1,56-1,60 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,89 (s lr., 1H), 8,16 (d, 1H).		
5D	5-etilpiridina-2-ilo	2H-1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 457,5 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,20 (t, 3H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,62 (q, 2H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).		
5E	4-metilfenilo	pirimidina-2-ilo



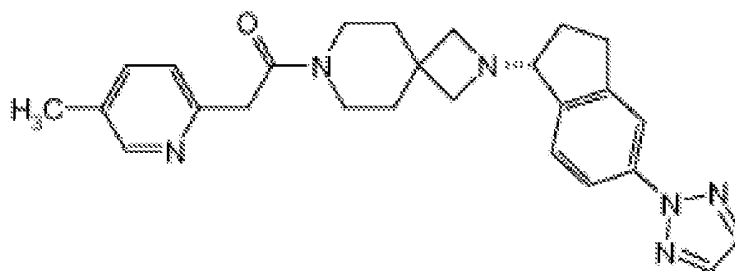
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 453,7 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,84-0,88 (m, 2 H), 1,22-1,27 (m, 3 H), 1,56-1,58 (m, 1 H), 1,67-1,64 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,29-2,30 (m, 1 H), 2,92-2,96 (m, 1 H), 3,26-3,27 (m, 1 H), 3,31-3,33 (m, 2 H), 3,40-3,49 (m, 4 H), 3,60 (s, 2 H), 4,31-4,35 (m, 1 H), 7,02-7,08 (m, 4 H), 7,19 (t, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,77 (d, 2 H). [α]_D²⁰ = +32,9° (c = 10 mg/mL, metanol)		
5F	4-etilfenilo	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 467,5 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,18 (t, 3 H), 1,56-1,58 (m, 1 H), 1,65-1,68 (m, 1 H), 1,94-1,96 (m, 1 H), 2,26-2,28 (m, 1 H), 2,80 (q, 2 H), 2,92-2,94 (m, 1 H), 3,04-3,13 (m, 3 H), 3,26-3,49 (m, 8 H), 3,61 (s, 2 H), 4,22-4,26 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 4 H), 7,19 (t, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,77 (d, 2 H). [α]_D²⁰ = +38,1° (c = 10 mg/mL, metanol)		
5G	5-metoxipiridina-2-ilo	2,6-dimetil-pirimidina-4-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (APCI) 498,4 (M+H)⁺ ¹H NMR (DMSO-D₆) δ 1,55 (d, 3 H), 1,86-1,88 (m, 1 H), 2,12 (s, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,83 (dd, 1 H), 2,99 (d, 2 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 3,40 (dd, 3 H), 3,39 (s, 1 H), 3,78-3,89 (m, 5 H), 5,76 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H). [α]_D²⁰ = +38,5° (c = 10 mg/mL, metanol)		
5H (racémico)		pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 479,4 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,16-2,32 (m, 1 H), 2,81-2,95 (m, 1 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,50-3,59 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,80 (td, 1 H), 7,13-7,19 (m, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,79 (d, 2 H).		
5I (racémico)		pirimidina-2-ilo

		
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 483,4 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,63-1,76 (m, 4 H), 1,79-1,88 (m, 3 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 3 H), 2,72-2,80 (m, 3 H), 2,84-2,95 (m, 1 H), 3,07-3,19 (m, 2 H), 3,43-3,57 (m, 4 H), 3,66 (s, 2 H), 3,99-4,09 (m, 4 H), 5,88 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,81 (d, 2 H).		

Exemplo 6

Preparação de 7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (6A):

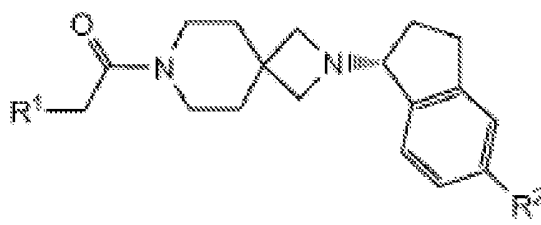
**(6A)**

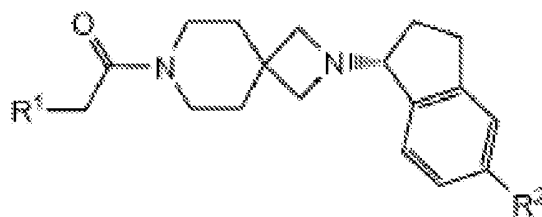
A uma solução de 2-((R)-5-[1,2,3]triazol-2-il-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (6-1c, 200 mg, 0,65 mmol) em 3 mL de dimetilformamida adicionou-se ácido (5-metilpiridina-2-il)-acético (SM-1ab, 98 mg, 0,65 mmol), trietilamina (131 mg, 1,29 mmol), EDCI (130 mg, 0,68 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP. Agitou-se a mistura à

temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a mistura de reacção por meio da adição de 10 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e diluiu-se com 50 mL de diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de 4 g de sílica da Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI) (0%-20% de MeOH em acetato de etilo (1% de trietilamina)) para se obter o composto em epígrafe (207 mg, 72,4%) com o aspecto de uma goma castanha. MS (ES+) 443,4 (M+H)⁺. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,58 - 1,79 (m, 4 H), 1,94 - 2,16 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3 H), 2,78 - 2,98 (m, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,17 - 3,32 (m, 2 H), 3,38 - 3,57 (m, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 3,99 - 4,20 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,24 - 8,38 (m, 1 H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47,2^\circ$ (c = 9,4 mg/mL, metanol).

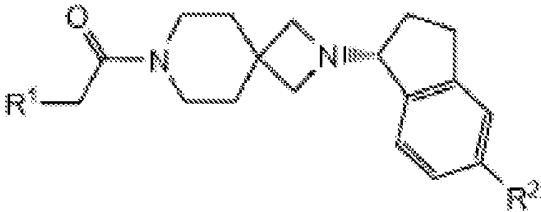
Os compostos listados no quadro 6 foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de 2-(5-metil-piridina-2-il)-1-[2-((R)-5-[1,2,3]triazol-2-il-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]-etanone (6A), com os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 6 é R.

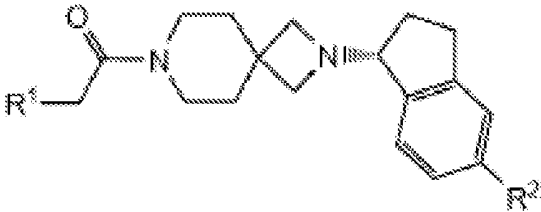
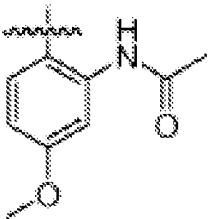
Quadro 6

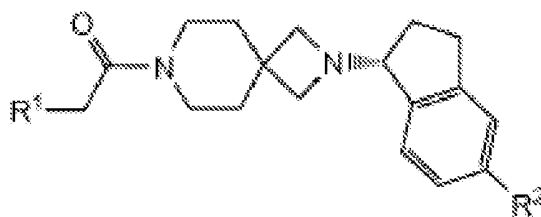
		
Exemplo n°.	R ¹	R ²



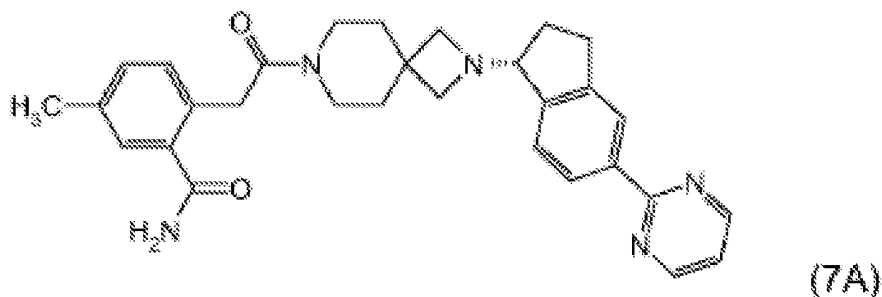
Exemplo n°.	R ¹	R ²
6B (racémico)	5-etilpiridina-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 457,5 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,20 (t, 3H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,62 (q, 2H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).		
6C		1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 482,7 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,93-2,03 (m, 4 H), 2,03-2,08 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,63 (s, 1 H), 2,94 (d, 1 H), 3,15- 3,32 (m, 2 H), 3,55-3,60 (m, 4 H), 3,93-4,16 (m, 3 H), 4,20-4,24 (m, 2 H), 4,97 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,46 (s lr., 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,81-7,93 (m, 2 H), 7,97-8,06 (m, 2 H), 8,15 (s lr., 1 H), 8,43 (s lr., 1 H).		
6D	5-metoxipiridina-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 459,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,58 - 1,73 (m, 4 H) 1,90 (ddd, 1 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 2,81 - 2,90 (m, 1 H) 3,09 (dt, 1 H) 3,19 - 3,27 (m, 3 H) 3,45 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,86 (m, 5 H) 3,91 - 4,10 (m, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 7,42 (d, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 8,13 (d, 1 H).		
6E	4-metoxifenilo	1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 458,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,64-1,68 (m, 2 H), 1,78-1,82 (m, 2 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 3,03-3,13 (m, 1 H), 3,17-3,25 (m, 1 H), 3,42-3,61 (m, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,98-4,11 (m, 4 H), 4,29 (s lr., 1 H), 4,94 (s lr., 1 H), 6,85 (d, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,92 (s, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H). [α] _D ²⁰ = +41,0° (c = 4,6 mg/mL, metanol)		
6F		1,2,3-triazol-2-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 488,0 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,80-1,86 (m, 4 H), 2,10-2,21 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,46 - 2,58 (m, 1 H), 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,20-3,25 (m, 1 H), 3,55-3,62 (m, 4 H), 3,76 (s, 2 H), 3,94 (d, 2 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,77-4,82 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H).		
6G	5-etoxipiridina-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo
MS (ES+) 473,5 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,40 (t, 3 H), 1,64-1,76 (m, 4 H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 2,84-2,97 (m, 1 H), 3,07-3,19 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 2 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,49-3,59 (m, 4 H), 3,87 (s, 2 H), 4,03-4,13 (m, 3 H), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,87-7,92 (m, 3 H), 7,93-7,96 (m, 1 H), 8,14 (d, 1 H).		
6H		1,2,3-triazol-2-ilo



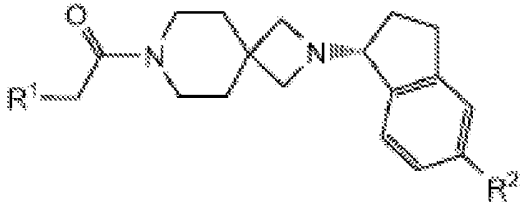
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 515,3 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,59 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,73 (m, 2 H), 1,90-1,94 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,87-2,92 (m, 1 H), 3,07 - 3,17 (m, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,31 - 3,34 (m, 2 H), 3,44 - 3,49 (m, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,05 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,93 (s, 1 H).		
6I	5-metoxipiridina-2-ilo	1,2,4-triazol-1-ilo
MS (ES+) 458,6 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,91-1,95 (m, 1 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,87-2,91 (m, 1 H), 3,12 (dt, 1 H), 3,24 (dd, 2 H), 3,31 (dd, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,84 - 3,86 (m, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,10 - 8,15 (m, 2 H), 9,03 (s, 1 H).		
6J	5-metoxipiridina-2-ilo	5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo
MS (ES+) 489,6 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,73 - 1,81 (m, 4 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 2,95 - 3,04 (m, 1 H), 3,10 - 3,13 (m, 1 H), 3,25 - 3,28 (m, 2 H), 3,30 - 3,31 (m, 2 H), 3,52 - 3,58 (m, 4 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H).		

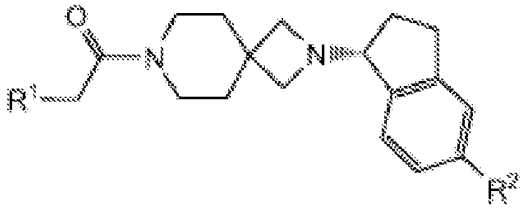
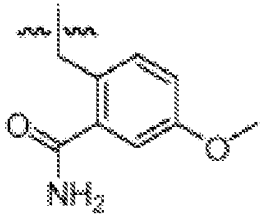
Exemplo 7**Preparação de 5-metil-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il}-etil)-benzamida (7A):**

A uma solução de ácido 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-((R)-5-pirimidina-2-il-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]-etil}-benzóico (7-1a, 50 mg, 0,1 mmol) em 2 mL de dimetilformamida adicionou-se BOP (50 mg, 0,11 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 10 minutos e adicionou-se amónia (1,0 mL, 0,5 M em dioxano, 0,5 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas, a 40°C durante 5 horas e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de fase inversa 10 g da Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 95%-50% de água em acetonitrilo ao longo de 40 minutos, para se obter 35 mg (70%) do produto desejado com o aspecto de um sólido castanho. MS (ES+) 496,5 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,88-1,92 (m, 4 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,60 (dd, 1 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 3,57-3,61 (m, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 4,12 (d, 2 H), 4,25 (s lr., 2 H), 5,04 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,88 (d, 2 H).

Os compostos listados no quadro 7 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-((R)-5-pirimidina-2-il-indano-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]-etil}-benzamida (7A), utilizando os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 7 é R.

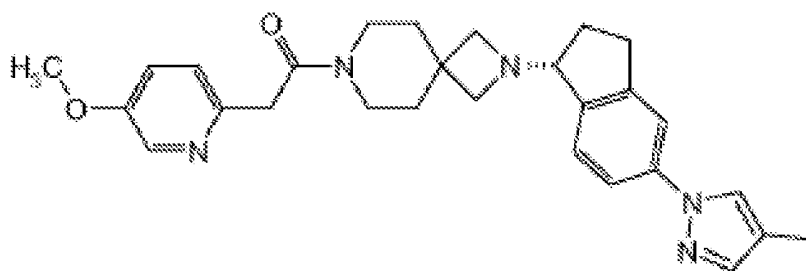
Quadro 7

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
7B	5-metoxi-2-benzamida	pirimidina-2-ilo
MS (ES+) 512,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1,18-1,22 (m, 3 H), 1,56-1,60 (m, 5 H), 1,85-1,89 (m, 2 H), 2,27-2,31 (m, 2 H), 2,81-2,84 (m, 2 H), 2,99-3,02 (m, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 5 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,27 (s lr., 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,24 (s, 2 H), 8,85 (d, 2 H).		
7C	5-metoxi-2-benzamida	6-metil-pirimidina-4-ilo

		
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 526,6 (M+H) ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD) δ 1,70-1,74 (m, 4 H), 1,89-1,93 (m, 1 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,90-2,94 (m, 1 H), 3,10-3,15 (m, 1 H), 3,21-3,25 (m, 2 H), 3,30-3,35 (m, 2 H), 3,51-3,54 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,90 (s, 2 H), 4,06-4,10 (m, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).		
7D		6-metil-pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 540,1 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,78 min.		

Exemplo 8

Preparação de 7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (8A):



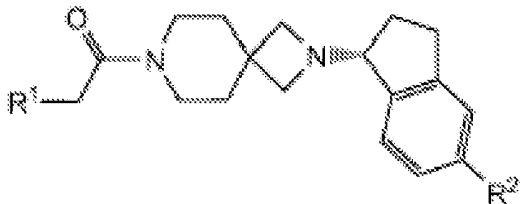
(8A)

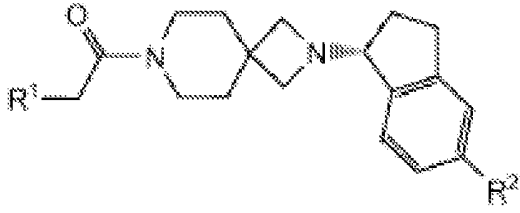
A uma mistura de ácido (5-metoxipiridina-2-il)-acético (SM-1aa, 25,9 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (5 mL) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (25,9 mg, 0,16 mmol) e agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro à temperatura ambiente. Num frasco em separado, a uma mistura de dicloridrato de 2-((R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (8-1b, 60,0 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se trietilamina (0,31 mL, 0,23 mmol). Adicionou-se então o ácido activado à solução de amina e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se numa coluna de 12 g de sílica da ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), efectuando a eluição com um gradiente de 50%-100% de MeOH em acetato de etilo, para se obter 26 mg (36%) do composto em epígrafe (8A) com o aspecto de uma goma. MS (ES+) 472,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,62 - 1,75 (m, 4 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 3,03 - 3,15 (m, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,32 (d, 2 H), 3,48 - 3,56 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H),

3,85 (s, 2 H), 4,03 (dd, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H).

Os compostos listados no quadro 8 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de 2-(5-metoxi-piridina-2-il)-1-{2-[(R)-5-(5-metil-pirazol-1-il)-indano-1-il]-2,7-diazaspiro-[3,5]non-7-il}-etanone (8A), com os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 8 é R.

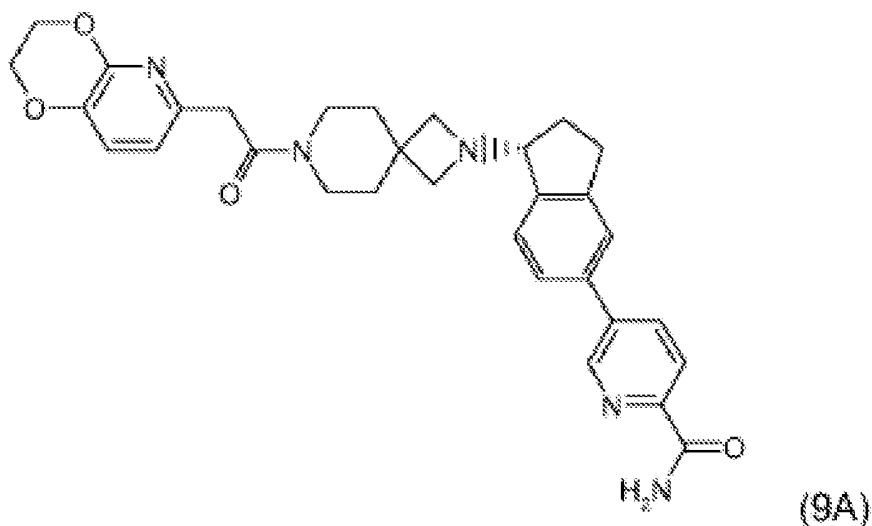
Quadro 8

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
8B	4-metoxifenilo	4-metil-pirazol-1-ilo
MS (ES+) 471,0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,51 - 1,57 (m, 2 H), 1,64 - 1,71 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 2,79 - 2,90 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,17 - 3,22 (m, 2 H), 3,25 (d, 2 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 3,48 - 3,54 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,00 (dd, 1 H), 6,83 - 6,88 (m, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).		
8C	5-metoxipiridina-2-ilo	1H-pirazol-1-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 458,5 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,65-1,80 (m, 4 H), 1,93-2,04 (m, 1 H), 2,23-2,39 (m, 1 H), 2,84-2,98 (m, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1 H), 3,36-3,49 (m, 4 H), 3,55 (q, 4 H), 3,81-3,90 (m, 5 H), 4,20 (dd, 1 H), 6,49-6,54 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,54-7,59 (m, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H).		

Exemplo 9

Preparação de 5-[(1R)-1-[7-(2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida (9A):

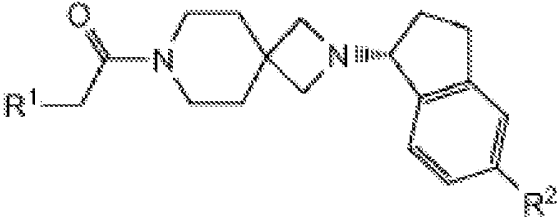


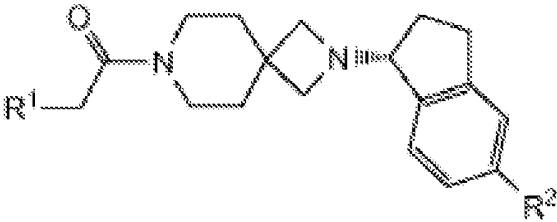
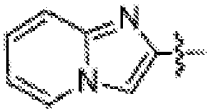
A uma solução de dicloridrato da amida do ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-piridina-

2-carboxílico (9-1b, 45,3 mg, 0,13 mmol) e ácido 2-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-acético (SM-1aj, 29 mg, 0,13 mmol) em 3 mL de DMF adicionou-se DIEA (0,12 mL, 0,63 mmol) e depois BOP (63 mg, 0,14 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a mistura de reacção por meio da adição de 25 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e diluiu-se com 100 mL de diclorometano. Lavou-se a solução orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de fase inversa 10 g da Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 0%-50% de acetonitrilo em água, para se obter o produto desejado (12 mg, 18%) com o aspecto de um sólido branco. MS (ES+) 540,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,83-1,87 (m, 2 H), 1,97-2,01 (m, 1 H), 2,16-2,20 (m, 1 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 3,08-3,12 (m, 1 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,55-3,59 (m, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 4,10 (s lr., 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 4,36 - 4,49 (m, 3 H), 4,98 (s lr., 1 H), 6,84 (d, 1 H), 7,18 - 7,38 (m, 1 H), 7,62 - 7,78 (m, 3 H), 8,13 - 8,22 (m, 2 H), 8,88 (d, 1 H).

Os compostos listados no quadro 9 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de amida do ácido 5-{(R)-1-[7-(2-2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il-acetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-indano-5-il}-piridina-2-carboxílico (9A). Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 9 é R.

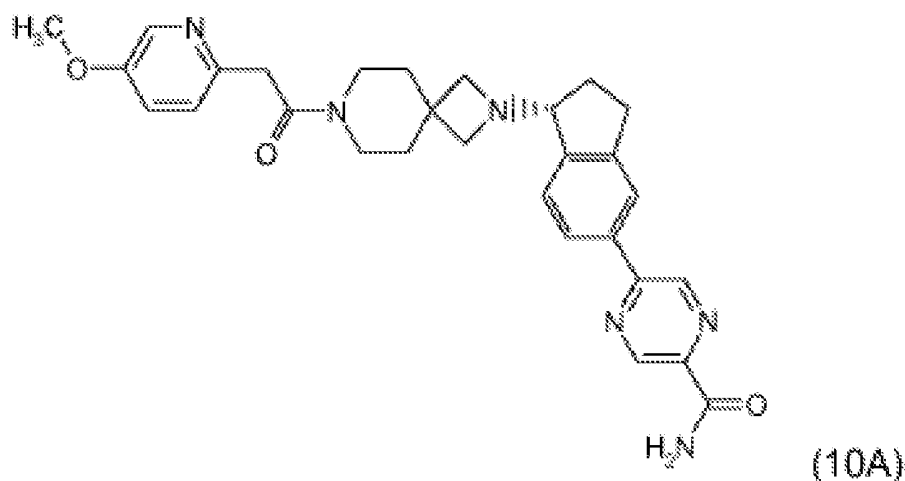
Quadro 9

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
9B	5-metoxipiridina-2-ilo	6-carbamoíl-piridina-3-ilo
MS (ES+) 512,0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,24 - 1,33 (m, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 4 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 2,47 - 2,60 (m, 1 H), 3,00 - 3,11 (m, 1 H), 3,13 - 3,25 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 7,20 - 7,39 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 8,09 - 8,22 (m, 3 H), 8,34 (s lr., 2 H), 8,88 (s, 1 H).		
9C	5-metil-piridina-2-ilo	6-carbamoíl-piridina-3-ilo
MS (ES+) 496,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,62 - 1,76 (m, 4 H), 1,91 (dd, 1 H), 2,23 (d, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,91 (d, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,29 - 3,34 (m, 2 H), 3,52 (t, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 2 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 8,14 (d, 2 H), 8,28 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H).		
9D		6-carbamoíl-piridina-3-ilo

		
Exemplo n.º.	R¹	R²
MS (ES+) 541,7 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,68 - 1,77 (m, 4 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,83 - 2,96 (m, 1 H), 3,06 - 3,19 (m, 1 H), 3,30 - 3,37 (m, 4 H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 8,85 (t, 1 H).		
9E		6-carbamoíl-piridina-3-ilo
MS (ES+) 521,9 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,65 - 1,79 (m, 4 H), 1,92 (dt, 1 H), 2,16 - 2,31 (m, 1 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 3,05 - 3,18 (m, 1 H), 3,23 - 3,27 (m, 2 H), 3,30 - 3,35 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 6,87 (td, 1 H), 7,26 (ddd, 1 H), 7,43 - 7,54 (m, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 2 H), 8,35 (dt, 1 H), 8,85 (t, 1 H).		
9F		6-carbamoíl-piridina-3-ilo
MS (ES+) 535,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,69 min.		

Exemplo 10

Preparação de 5-[(1R)-1-{5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida (10A):

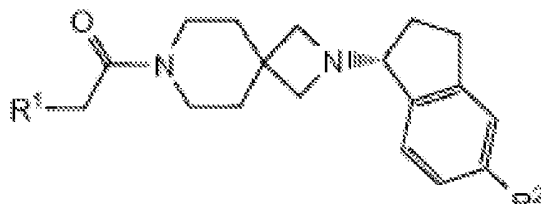
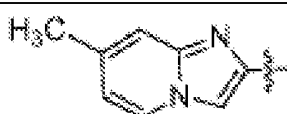


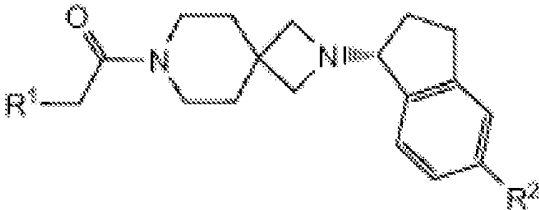
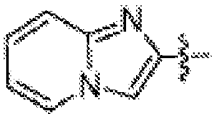
A uma solução de amida do ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-indano-5-il]-pirazina-2-carboxílico (10-1c, 28 mg, 0,08 mmol) em 3 mL de DMF adicionou-se ácido (5-metoxi-piridina-2-il)-acético (SM-1aa, 13,0 mg, 0,08 mmol), HBTU (33,0 mg, 0,09 mmol) e trietilamina (0,06 mL, 0,46 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e co-evaporou-se com tolueno. Repartiu-se o resíduo entre 10 mL de diclorometano e 10 mL de uma solução de NaOH 1 N. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de fase inversa Biotage (Biotage, Inc.), utilizando 100%-60% de água em acetonitrilo, para se obter o produto desejado 12,0 mg (27%). MS (ES+) 513,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,56 - 1,81 (m, 4 H), 1,81 - 2,09 (m, 1 H), 2,11 - 2,35 (m, 1 H), 2,93 (d, 1 H), 3,12 (d, 1

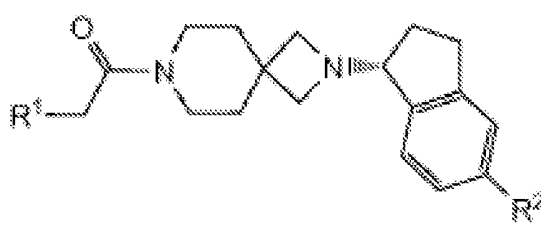
H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,43 - 3,66 (m, 4 H), 3,69 - 3,89 (m, 5 H), 4,06 (dd, 1 H), 4,54 - 4,81 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 9,12 (d, 1 H), 9,22 (d, 1 H).

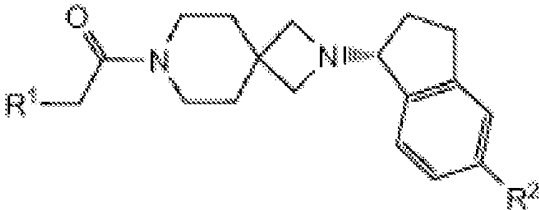
Os compostos listados no quadro 10 seguinte foram preparados utilizando procedimentos análogos aos descritos antes para a preparação de amida do ácido 5-((R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-indano-5-il)-pirazina-2-carboxílico (10A), utilizando os materiais de partida adequados. Salvo quando indicado de outro modo, a designação estereoquímica dos exemplos seguintes no quadro 10 é R.

Quadro 10

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
10B		5-carbamoíl- pirazina-2-ilo

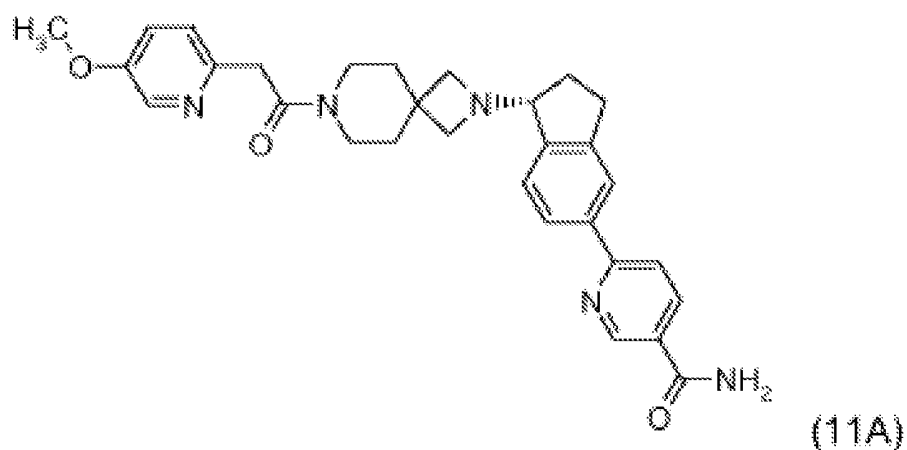
		
Exemplo n°.	R¹	R²
MS (ES+) 536,0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,63 - 1,78 (m, 4 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,92 (d, 1 H), 3,06 - 3,19 (m, 1 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 4,07 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 9,12 (d, 1 H), 9,22 (d, 1 H).		
10C		5-carbamoíl- pirazina-2-ilo
MS (ES+) 522,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,64 - 1,80 (m, 4 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,18 - 2,32 (m, 1 H), 2,92 (d, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,30 - 3,35 (m, 2 H), 3,55 (q, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,07 (dd, 1 H), 6,87 (td, 1 H), 7,26 (ddd, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,35 (dt, 1 H), 9,12 (d, 1 H), 9,22 (d, 1 H).		
10D	5-metoxipiridina-2-ilo	6-carbamoíl- pirimidina-4-ilo

		
Exemplo n°.	R ¹	R ²
MS (ES+) 513,1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1,74 (dt, 4 H), 1,97 (qd, 1 H), 2,19-2,37 (m, 1 H), 2,87 - 3,06 (m, 1 H), 3,17 (dt, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 4 H), 3,52 - 3,72 (m, 4 H), 3,80 - 3,92 (m, 5 H), 4,17 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,13 - 8,28 (m, 2 H), 8,51 (d, 1 H), 9,27 (d, 1 H).		
10E	5-ciclopropilpiridina-2-ilo	6-carbamoíl- piridina-3-ilo
MS (ES+) 522,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,72 min.		
10F		6-carbamoíl- piridina-3-ilo
MS (ES+) 542,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,77 min.		
10G		6-carbamoíl- pirimidina-4-ilo
MS (ES+) 536,3 (M+H) ⁺ Tempo de retenção: 1,62 min.		
10H	5-etil-piridina-2-ilo	5-carbamoíl- pirazina-2-ilo

		
Exemplo n.º.	R¹	R²
MS (ES+) 511,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,23 (t, 3 H), 1,71 (dt, 4 H), 1,91-1,95 (m, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 2,65 (q, 2 H), 2,89-2,92 (m, 1 H), 3,08 - 3,19 (m, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 3,51-3,54 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,13 (d, 1 H), 9,23 (d, 1 H)		

Exemplo 11

Preparação de 6-((R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-indano-5-il)-nicotinamida (11A):



A uma solução de água (30 mL) e ureia-peróxido de hidrogénio (165 mg, 1,70 mmol) adicionou-se hidróxido de

sódio (39,8 mg, 0,99 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente. Depois de se obter uma solução límpida, colocou-se a reacção num banho de gelo e equipou-se com um funil de adição. Com o auxílio do funil, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 6-((R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-indano-5-il)-nicotinonitrilo (11-1c, 379 mg, 0,85 mmol) em 1 mL de EtOH, ao longo de um período de tempo de 30 minutos. A solução ficou turva e agitou-se de um dia para o outro enquanto se aquecia até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, concentrou-se a mistura de reacção. Purificou-se o produto impuro numa coluna de fase inversa 10 g Biotage (Biotage Inc.), efectuando a eluição com 0%-50% de acetonitrilo em água, para se obter o composto em epígrafe 12 mg (8%). MS (ES+) 512,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,61 - 1,75 (m, 4 H), 1,90 (td, 1 H), 2,24 (ddd, 1 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,48 - 3,56 (m, 5 H), 3,83 (s, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 7,89 - 7,95 (m, 2 H), 8,13 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 9,05 (dd, 1 H).

TESTES FARMACOLÓGICOS

A prática da presente invenção para o tratamento das doenças mediadas pelo antagonismo do receptor de grelina humano (GHSR1a) pode ser evidenciada pela actividade em pelo menos um dos protocolos aqui descritos a seguir. São utilizados os seguintes acrónimos nas seguintes descrições dos ensaios e apresentam as correspondentes definições:

GHSR: receptor de secretagogos da hormona de crescimento

SPA: ensaio de proximidade de cintilação

DMSO: sulfóxido de dimetilo

CI₅₀: concentração inibitória para diminuir a actividade em 50%

K_i: $K_i = CI_{50} / (1 + [ligando] / K_d)$

HEK293: células 293 de rim embrionário humano

GTP: trifosfato de guanosina

GDP: difosfato de guanosina

GPCR: receptor acoplado à proteína G

CE₈₀: concentração de estimulação para se alcançar 80% da actividade máxima

PEI: polietilenoimina

ENSAIOS DE LIGAÇÃO A RADIOLIGANDOS

Para se medir a aptidão dos compostos derivado teste na presente invenção para se ligarem ao receptor de grelina e, assim, apresentarem potencial para modular a actividade de grelina, são efectuados ensaios de deslocamento de radioligandos. Utilizou-se o formato SPA para varrimento de saída elevado dos compostos de teste e a filtragem da ligação serviu para uma caracterização de ligação mais compreensiva. Em ambos os formatos, a afinidade do composto de teste é expressa como valor de K_i, definido como a concentração de composto necessária para diminuir a ligação entre [¹²⁵I] e grelina em 50% para m lote de membrana específico a uma concentração determinada de radioligando.

Ensaio de ligação SPA de grelina humana

Os ensaios de ligação SPA de grelina foram efectuados num volume final de 90 µL que contém 250 ng de GHSR1a humano (linhagem celular indutível com tetraciclina

HEK293 que expressa o receptor 1a de secretagogos do crescimento humano; preparada sob a forma de membranas) acoplado a 0,5 mg de granulado de SPA (aglutinina de gérmen de trigo revestido, GE Healthcare, RPNQ0060) e [¹²⁵I]-grelina 50 pM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX-388), mais concentrações variáveis de composto de teste ou de veículo.

Resumidamente, os ensaios são preparados à temperatura ambiente em placas com 384 cavidades (Matrix, 4322) que contêm 2 µL de composto de teste em DMSO (ou DMSO como veículo). Os ensaios são iniciados por meio da adição de 28 µL de tampão de ensaio (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,2% de BSA, inibidores de protease livres de EDTA - 1 comprimido/50 mL de tampão, pH 7,4), 30 µL de membrana de hGHSR1a 8,3 µg/ml e 30 µL de [¹²⁵I]-grelina 150 pM, ambos em tampão de ensaio.

A mistura é mantida a incubar durante 8 horas para permitir que a ligação atinja o equilíbrio e a quantidade de complexo receptor-ligando é determinada por contagem de cintilação líquida utilizando um aparelho 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Ensaio de ligação ao filtro de grelina humana

Os ensaios de ligação a grelina foram efectuados num volume final de 100 µL que contêm 100 ng de GHSR1a humano (linhagem celular indutível com tetraciclina HEK293 que expressa o receptor 1a de secretagogos do crescimento humano; preparada sob a forma de membranas) e [¹²⁵I]-grelina 50 pM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX-388), mais concentrações variáveis de composto de teste ou de veículo.

Resumidamente, os ensaios são preparados à temperatura ambiente em placas com 96 cavidades (Costar, 3357) que

contêm 2 μL de composto de teste em DMSO (ou DMSO como veículo). Os ensaios são iniciados por meio da adição de 23 μL de tampão de ensaio (HEPES 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,2% de BSA, inibidores de protease livres de EDTA - 1 comprimido/50 mL de tampão, pH 7,4), 25 μL de membrana de hGHSR1a 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 50 μL de [^{125}I]-grelina 100 pM, ambos em tampão de ensaio.

A mistura é mantida a incubar durante 90 minutos à temperatura ambiente e depois é transferida para uma placa de filtração de fibra de vidro com 96 cavidades, tratada com 0,3% de PEI (Perkin Elmer, 6005174). Submete-se a mistura a sucção seca com vácuo e lava-se imediatamente 3 vezes com 200 μL Tris 50 mM pH 7,5 arrefecido em gelo. Deixa-se secar as placas de um dia para o outro à temperatura ambiente e adiciona-se 30 μL de cintilante Supermix (Perkin Elmer, 1200-439) a cada cavidade. Determina-se a quantidade de complexo receptor-ligando por contagem de cintilação em líquido utilizando um aparelho 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Os ensaios de formato de filtração de ligação de radioligando GHSR1A de cão (NM_001099945,1), macaco (XM_001084886,1), murganho (NM_177330) e rato (NM_032075) (todos expressos em linhagens celulares indutíveis com tetraciclina HEK293 únicas) são efectuados de um modo idêntico ao descrito para GHSR1a humano, com a excepção da quantidade final de membrana a utilizar ser a seguinte: 2 μg de GHSR de cão, 250 ng de GHSR de macaco, 200 ng de GHSR de murganho ou 125 ng de GHSR de rato.

Ensaio funcional de grelina humana

Para se medir a aptidão dos compostos de teste da presente invenção para modular a actividade de GHSR1a humano (agonismo, antagonismo, agonismo parcial, agonismo inverso), é efectuado um ensaio de ligação a GTP DELFIA (Perkin Elmer, AD0260 e AD0261). O ensaio monitoriza a permuta dependente do ligando de GDP por GTP. A activação de GPCR resulta num aumento na fluorescência à medida que o GDP ligado ao receptor é substituído por GTP marcado com európio. O antagonismo da ligação previne a permuta GDP-GTP, ao passo que a ligação agonista inverso empurra o receptor para um estado ligado a GDP (inactivo), ambos resultando numa diminuição de fluorescência.

Os ensaios funcionais de grelina são efectuados num volume final de 39,5 μ L que contém 720 ng de GHSR1a humano (linhagem celular indutível com tetraciclina HEK293 que expressa o receptor 1a de secretagogos do crescimento humano; preparada sob a forma de membranas), GTP-európio 9 nM e concentrações variáveis de composto de teste ou veículo. Para se testar o antagonismo do receptor, as membranas são mantidas a incubar na presença de um agonista de grelina (Anaspec, 24158) na concentração CE_{80} , mais compostos de teste ou veículo.

Resumidamente, os compostos de teste são preparados à temperatura ambiente em placas de 384 cavidades (Matrix, 4340). Os compostos de teste são diluídos, em primeiro lugar, em DMSO e depois são adicionados como tomas de 15 μ L a 10 μ L de tampão basal (HEPES 50 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 3,7 mM, EGTA 250 μ M, GDP 125 nM), na presença e na ausência de péptido grelina 9 nM. As amostras são então transferidas como tomas de 6 μ L para placas de filtro com 384 cavidades

(Pall, 5071) que contêm 30 μL de membrana de hGHSR1a 24 $\mu\text{g/mL}$ e saponina 0,35 mg/mL (Perkin Elmer, AD0261) em tampão basal.

A mistura é mantida a incubar durante 24 minutos à temperatura ambiente sob agitação suave, seguindo-se a adição de 3,5 μL de GTP-európio 100 nM em HEPES 50 mM, pH 7,4. As amostras são blindadas de luz e mantidas a incubar durante 90 minutos à temperatura ambiente sob agitação suave. As misturas de reacção são submetidas a secagem com sucção sob vácuo, lavadas três vezes com 75 μL de solução de lavagem 1x GTP arrefecida com gelo (Perkin Elmer, AD0261) e lidas, imediatamente, no leito multimarcas Envision 2101 (Perkin Elmer), utilizando um filtro de excitação de 320 nm e um filtro de emissão de 615 nm.

Ensaio de células de ilhotas dispersas humanas

Dia 1: são obtidas células de ilhotas humanas num saco intravenoso (iv). As células de ilhotas são decantadas por ligação de um acoplador ao saco de iv e o líquido ser decantado em tubos cónicos de 50 mL. O saco é enxaguado com 20 mL de meio e reunido. As células são submetidas a rotação durante 1 minuto a 1000 revoluções por minuto (r.p.m.). As células são então mantidas a incubar de um dia para o outro a 37°C, 5% de CO_2 (partos de suspensão de 10 cm^2 , 10 mL de meio/placa).

Dia 2: transfere-se as células de ilhotas para um tubo cónico de 50 mL, adiciona-se tampão de processamento de Hank sem cálcio e mistura-se e depois submete-se a rotação a mistura durante 1 minuto a 1000 r.p.m.. Lava-se então as ilhotas com tampão de processamento de Hank sem cálcio, mistura-se e depois submete-se a rotação a 1000 r.p.m.

durante 1 minuto. Remove-se então tudo menos 15 mL de tampão com o auxílio de uma pipeta. Adiciona-se então 30 μ L de EDTA 500 mM [1 mM] e depois mantém-se a incubar durante 8 minutos à temperatura ambiente. A esta mistura adiciona-se então 75 μ L de 0,25% de tripsina-EDTA e 15 μ L de DNase I 2 mg/mL [2 μ g/mL]. Mantém-se a mistura a incubar durante 10 minutos a 30°C com agitação a 60 r.p.m.. Dispersa-se o coágulo por trituração com uma pipeta de 1 mL (50 vezes). Adiciona-se 50 mL de meio de cultura e passa-se, cada vez, através de uma membrana de nylon 63 μ M. Submete-se a mistura a rotação a 1000 r.p.m. durante 1 minuto e depois remove-se o meio com uma pipeta. Coloca-se novamente em suspensão o aglomerado e lava-se as células novamente com aproximadamente 25 mL de meio de cultura e submete-se a rotação a 1000 r.p.m. durante 1 minuto. Remove-se o sobrenadante, depois coloca-se novamente o aglomerado em suspensão com aproximadamente 5 mL de meio de cultura e conta-se as células. Semeia-se placa de fundo em "V" com 5000 células/cavidade (200 μ L/cavidade). Submete-se as placas a rotação a 1000 r.p.m. durante 5 minutos e coloca-se em incubação de cultura de células. Remove-se 600000 células para obtenção de imagens de cálcio.

Dia 3: ensaio de ilhotas dispersas

Substitui-se o meio de cultura com 100 mL de tampão de incubação que contém glicose 3 mM. Submete-se as placas a rotação durante 5 minutos a 1000 r.p.m. para re-aglomerar as ilhotas. Mantém-se as placas a incubar num banho de água a 37°C continuamente gaseado com 95% de O₂/5% de CO₂ durante 45 minutos. Substitui-se o tampão de pré-incubação com 50 μ L de tampão de incubação que contém os vários compostos de teste na concentração adequada de glicose (n =

4 para cada amostra). Submete-se as placas a rotação durante 5 minutos a 1000 r.p.m. para re-aglomerar as células. Leva-se novamente as placas ao banho de água continuamente gaseado com 95% de O₂/5% de CO₂ durante 60 minutos. Transfere-se 40 µL para outra placa e testa-se quanto a insulina utilizando um ensaio de insulina humana ELISA (ALPCO Human Insulin ELISA; n°. de Cat. 80-INSHU-E10 disponibilizado por ALPCO, Salem, New Hampshire, EUA).

Os seguintes dados farmacológicos apresentados no quadro 1 de dados farmacológicos foram obtidos para os compostos da presente invenção. Os dados de CI₅₀ e K_i foram obtidos a partir do ensaio de ligação SPA de grelina humana e são apresentados numa concentração nanomolar do composto de teste. A coluna designada por "n" representa o número de vezes que o composto foi testado. A funcionalidade do composto de teste, quando indicada, foi determinada utilizando o ensaio funcional de grelina humana.

Quadro 1 – Dados farmacológicos

Exemplo	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)	n	Comentário funcional
1A	12,62		4	agonista inverso
1A-1 / 3B	5,22	6,34	6	agonista inverso
1B	3,79	4,59	4	agonista inverso
1C	16,45	14,23	5	agonista inverso
1D	19,4		4	agonista inverso
1E	34,1		4	agonista inverso
1F	30,03	22,78	3	
1F-1	5,46	3,98	9	agonista inverso
1G	7,56	8,67	3	
1H	11,06	10,42	3	

Exemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentário funcional
1I	36,56	29,52	3	
1J	5,25	5,12	3	
1K	25,9		4	agonista inverso
2A	22,72	91,28	3	agonista inverso
2B	6,75		2	
2C	13,73	38,04	3	agonista inverso
2D	21,39		2	
2E	35,16	63,57	3	
2F	35,93	50,22	3	agonista inverso
2G	6,22		2	
2H	92,17	218	3	agonista inverso
2I	15,27	51,16	3	agonista inverso
2J	22,02		2	agonista inverso
3A	9,46	9,03	7	agonista inverso
3C	12,28	11,17	11	agonista inverso
3D	10,21	8,91	6	agonista inverso
3E	20,67	18,49	3	agonista inverso
3F	5,02	4,37	10	agonista inverso
3G	21,24	29,77	10	agonista inverso
3H	9,51	9,17	5	agonista inverso
3I	31,01	27,8	3	agonista inverso
3J	52,89	46,51	2	
3K	99,48	87,14	3	
3L	23	20,15	2	agonista inverso
3M	49,03	42,07	4	
3N	82,58	71,26	5	agonista inverso
3O	30,23	28,08	4	

Exemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentário funcional
3P	36,29	31,67	3	
3Q	26,6	23,04	4	
3R	25,49	22,16	2	
3S	17,85	15,32	4	agonista inverso
3T	82,41	73,01	1	
3U	8,08	6,90	6	agonista inverso
3V	20,65	17,42	3	
3W	17,2	14,82	3	agonista inverso
3X	36,57	31,64	4	agonista inverso
3Y	30,74	25,94	3	
3Z	6,78	6,07	6	agonista inverso
3AA	9,80	8,59	2	agonista inverso
3AB	32,95	28,81	2	
3AC	40,47	33,82	2	
3AD	19,49	15,52	3	agonista inverso
3AE	73,15	68,93	3	
3AF	7,41	6,13	3	agonista inverso
3AG	40,05	33,11	3	
3AH	90,19	72,84	3	
3AI	4	3,56	3	agonista inverso
3AJ	292,9	261,2		
3AK	6,38	5,66	3	agonista inverso
3AL	7,73	6,91	3	agonista inverso
3AM	13	11,61	3	agonista inverso
3AN	16,57	14,93	2	agonista inverso
3AO	16,8	15,14	2	agonista inverso
3AP	27,2	24,45	2	agonista inverso

Exemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentário funcional
3AQ	28,74	25,71	3	agonista inverso
3AR	33,92	30,27	3	agonista inverso
3AS	143	121,6	2	
3AT	166,1	149	3	
3AU	206,6	183,5	1	
3AV	228,7	197,9	3	
3AW	949,1	784,7	3	
3AX	801,4	690,7	3	
3AY	495,2	439,9	1	
3AZ	17,4	15,44	3	
4A	9,29	8,02	2	
4B	70,46	60,66	3	
4C	49,32	43,29	2	
4D	20,05	17,48	3	
4E	42,62	36,79	2	
5A	7,02	6,15	3	
5A-1	4,50	3,77	3	
5B	11,46	10,37	3	agonista inverso
5C	10,86	10,48	5	agonista inverso
5D	18,65	16,07	8	
5E	18,63	15,62	3	
5F	12,84	10,37	3	
5G	39,87	33,03	3	agonista inverso
5H	5,90		4	
5I	8,57	9,26	3	
6A	58,16	54,83	3	
6B	28,05	26,45	3	

Exemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentário funcional
6C	37,22	32,43	3	agonista inverso
6D	3,44	3,32	5	agonista inverso
6E	3,77	3,09	2	agonista inverso
6F	6,08	5,18	3	agonista inverso
6G	43,2	34,4	3	
6H	21,72	19,43	3	agonista inverso
6I	483,5	416,7	3	
6J	327,2	264,3	3	
7A	42,18	37,51	1	
7B	25,46	22,22	3	
7C	9,16	8,00	4	agonista inverso
7D	139,7	124,9		agonista inverso
8A	29,04	24,74	3	
8B	10,53	8,97	3	
8C	82,26	66,44	3	
9A	15,95	13,89	5	agonista inverso
9B	55,16	47,49	3	
9C	116,7	102,3	2	
9D	12,23	10,58	3	
9E	33,68	29,17	1	
9F	22,77	20,21	3	agonista inverso
10A	62,62	55,48	1	
10B	23,41	20,28	1	
10C	93,09	80,78	2	
10D	94,65	82,91	3	
10E	9,98	8,86	3	agonista inverso
10F	15,77	14,18	2	agonista inverso

Exemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentário funcional
10G	60,13	53,79	3	agonista inverso
10H	141,5	122,7	2	
11A	33,31	28,58	4	

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 2011005611 A [0095] [0096] [0097]
- WO 2009144554 A [0097]
- WO 2003072197 A [0097]
- WO 2009144555 A [0097]
- WO 2008065508 A [0097]
- WO 09016462 A [0097]
- WO 2010086820 A [0097]
- WO 2005116014 A [0097]
- WO 2010103437 A [0097]
- WO 2010103438 A [0097]
- WO 2010013161 A [0097]
- WO 2007122482 A [0097]
- WO 2010023594 A [0097]
- WO 2010140092 A [0097]
- WO 2010128425 A [0097]
- WO 2010128414 A [0097]
- WO 2010106457 A [0097]
- WO 2005116034 A [0099]
- US 20050267100 A1 [0099]
- US 6818658 B [0099]
- US 20060178501 A [0099]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **ANDRALOJC, K. M.; MERCALLI A.; NOWAK, K. W.; ALBARELLO, L.; CALCAGNO, R.; LUZI, L. et al.** Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia*, 2009, vol. 52, 486-493 [0012]
- **ANDO, T.; ICHIMARU, Y.; KONJIKI, F.; SHOJI, M; KOMAKI, G.** Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women. *Am. J. Clin. Nutr*, 2007, vol. 86, 25-32 [0012]
- **ARIYASU, H.; TAKAYA, K.; TAGAMI, T.; OGAWA, Y.; HOSODA, K.; AKAMIZU, T. et al.** Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 86, 4753-4758 [0012]
- **AROSIA, M.; RONCHI, C.L.; GEBBIA, C.; CAPPIELLO, V.; BECK-PECCOZ, P.B.; PERACCHI, M.** Stimulatory Effects of Ghrelin on Circulating Somatostatin and Pancreatic Polypeptide Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 88, 701-704 [0012]
- **ASAKAWA, A.; INUI, A.; KAGA, T.; KATSUURA, G.; FUJIMIYA, M.; FUJINO, M. A. et al.** Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003, vol. 52, 947-952 [0012]
- **BARAZZONI, R.; ZANETTI, M.; FERREIRA, C.; VINCI, P.; PIRULLI, A.; MUCCI, M. et al.** Relationships between Desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. & Met*, 2007, vol. 92, 3935-3940 [0012]

- BROGLIO, F.; ARVAT, E.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; MUCCIOLI, G.; PAPOTTI, M. *et al.* Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 86, 5083-5086 [0012]
- BROGLIO, F.; ARVAT, E.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; PRODAM, F.; GROTTOLI, S. *et al.* Endocrine activities of cortistatin-14 and its interaction with GHRH and ghrelin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, 3783-3790 [0012]
- BROGLIO, F.; BENSO, A.; CASTIGLIONI, C.; GOTTERO, C.; PRODAM, F.; DESTEFANIS, S. *et al.* The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 88, 1537-1542 [0012]
- BROGLIO, F.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; PRODAM, F.; GAUNA, C.; FILTRI, L. *et al.* Nonacylated ghrelin does not possess the pituitaric and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans. *J. Endocrinol.*, 2003, vol. 26, 192-196 [0012]
- BROGLIO, F.; GOTTERO, C.; PRODAM, F.; GAUNA, C.; MUCCIOLI, M.; PAPOTTI, M. *et al.* Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J. Clin. Endocrinol.*, 2004, vol. 89, 3062-3065 [0012]
- CHEN, C.Y.; ASAKAWA, A.; FUJIMIYA, M.; LEE, S.D.; INUI A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharm. Rev.*, 2009, vol. 61, 430-481 [0012]
- CHUNG, W.K.; PATKI, A.; MATSUOKA, N.; BOYER, B.B.; LIU, N.; MUSANI, S.K. *et al.* Analysis of 30 genes (355 SNPs) related to energy homeostasis for association with

adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo populations. *Hum. Hered.*, 2009, vol. 67, 193-205 [0012]

• **COLOMBO, M.; GREGERSEN, S.; XIAO, J.; HERMANSEN, K.** Effects of ghrelin and other neuropeptides (CART, MCH, orexin A and B, and GLP-1) on the release of insulin from isolated rat islets. *Pancreas*, 2003, vol. 27, 161-166 [0012]

• **CUMMINGS; PURNELL; FRAYO; SCHMIDOVA; WISSE; WEIGLE.** A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001, vol. 50, 1714-1719 [0012]

• **CUMMINGS, D. E.; WEIGLE, D. S.; FRAYO, R. S.; BREEN, P. A.; MA, M. K.; DELLINGER, E. P. et al.** Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med*, 2002, vol. 346, 1623-1630 [0012]

• **DAMJANOVIC, S.S.; LALIC, N.M.; PESKO, P.M.; PETAKOV, M.S.; JOTIC, A.; MILJIC, D. et al.** Acute effects of ghrelin on insulin secretion and glucose disposal rate in gastrectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 91, 2574-2581 [0012]

• **DATE, Y.; KOJIMA, M.; HOSODA, H.; SAWAGUCHI, A.; MONDAL, M. S.; SUGANUMA, T. et al.** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, 4255-4261 [0012]

• **DATE, Y.; NAKAZATO, M.; HASHIGUCHI, S.; DEZAKI, K.; MONDAL, M. S.; HOSODA, H. et al.** Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 2002, vol. 51, 124-129 [0012]

• **DEZAKI, K.; HOSODA, H.; KAKEI, M.; HASHIGUCHI, S.; WATANABE, M.; KANGAWA, K. et al.** Endogenous ghrelin in

pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in β -cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*, 2004, vol. 53, 3142-3151 [0012]

- **DEZAKI, K.; SONE, H.; KOIZUMI, M.; NAKATA, M.; KAKEI, M.; NAGAI, H. et al.** Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*, 2006, vol. 55, 3486-3493 [0012]

- **DEZAKI, K.; KAKEI, M.; YADA, T.** Ghrelin uses G α i2 and activates Kv channels to attenuate glucose-induced Ca²⁺ signaling and insulin release in islet β -cells: novel signal transduction of ghrelin. *Diabetes*, 2007, vol. 56, 2319-2327 [0012]

- **DEZAKI; SONE; YADA.** Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacology & Therapeutics*, 2008, vol. 118, 239-249 [0012]

- **DORNONVILLE DE LA COUR, C.; BJÖRKQVIST, M.; SANDVIK, A.K.; BAKKE, I.; ZHAO, C.M.; CHEN, D.; HÅKANSON, R.** A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Reg. Pept*, 2001, vol. 99, 141-150 [0012]

- **DRUCE, M.R.; WREN, A.M.; PARK, A.J.; MILTON, J.E.; PATTERSON, M.; FROST, G. et al.** Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int. J. Obes.*, 2005, vol. 29, 1130-1136 [0012]

- **EGIDO, E. M.; RODRIGUEZ-GALLARDO, J.; SILVESTRE, R. A.; MARCO, J.** Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur. J. Endocrinol*, 2002, vol. 146, 241-244 [0012]

- **ESLER, W. P.; RUDOLPH, J.; CLAUS, T. H.; TANG, W.; BARUCCI, N.; BROWN, S. E. et al.** Small molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology*, 2007, vol. 148, 5175-5185 [0012]
- **GNANAPAVAN, S.; KOLA, B.; BUSTIN, S. A.; MORRIS, D. G.; MCGEE, P.; FAIRCLOUGH, P. et al.** The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, 2988-2991 [0012]
- **GUALILLO, O.; CAMINOS, J.; BLANCO, M.; GARCIA-CABALLERO, T.; KOJIMA, M.; KANGAWA, K. et al.** Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 2001, vol. 142, 788-794 [0012]
- **GAUNA, C.; MEYLER, F.M.; JANSSEN, J.A.; DELHANTY, P.J.; ABRIBAT, T.; VAN KOETSVELD, P. et al.** Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, vol. 89, 5035-5042 [0012]
- **HATTORI, N.; SAITO, T.; YAGYU, T.; JIANG, B. H.; KITAGAWA, K.; INAGAKI, C.** GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 86, 4284-4291 [0012]
- **HOSODA, H.; KOJIMA, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K.** Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2000, vol. 279, 909-913 [0012]
- **HUDA, M.S.B.; DOVEY, T.; WONG, S.P.; ENGLISH, P.J.; HALFORD, J.; MCCULLOCH, P. et al.** Ghrelin restores 'lean-

type' hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int. J. Obesity*, 2009, vol. 33, 317-325 [0012]

- IWAKURA, H.; ARIYASU, H.; LI, Y.; KANAMOTO, N.; BANDO, M.; YAMADA, G.; HOSODA, H. *et al.* A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 2009, vol. 297, 802-811 [0012]

- KILPELAINEN, T.O.; LAKKA, T.A.; LAAKSONEN, D.E.; MAGER, U.; SALOPURO, T.; KUBASZEK, A. *et al.* Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGFIR, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*, 2008, vol. 57, 428-436 [0012]

- KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y.; NAKAZATO, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing peptide from stomach. *Nature*, 1999, vol. 402, 656-660 [0012]

- KORBONITS, M.; GUEORGUIEV, M.; O'GRADY, E.; LECOEUR, C.; SWAN, D.C.; MEIN, C.A. *et al.* A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2002, vol. 87, 4005-4008 [0012]

- LI, W.J.; ZHEN, Y.S.; SUN, K.; XUE, H.; SONG, X.D.; WANG, Y.B.; FAN, X.H.; HAN, Y.F.; HUI, R.T. Ghrelin receptor gene polymorphisms are associated with female metabolic syndrome in Chinese population. *Chin. Med. J.*, 2008, vol. 121, 1666-1669 [0012]

- LONGO, K.A.; CHAROENTHONGTRAKUL, S.; GIULIANA, D.J.; GOVEK, E.K.; MCDONAGH, T.; QI, T. *et al.* Improved insulin

sensitivity and metabolic flexibility in ghrelin receptor knockout mice. *Reg Peptides*, 2008, vol. 150, 55-61 [0012]

• LU, S.; GUAN, J.L.; WANG, Q.P.; UEHARA, K.; YAMADA, S.; GOTO, N. *et al.* Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Lett*, 2002, vol. 321, 157-160 [0012]

• LUCIDI, P.; MURDOLO, G.; DI LORETO, C.; PARLANTI, N.; DE CICCIO, A.; FATONE, C. Metabolic and endocrine effects of physiological increments in plasma ghrelin concentrations. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005, vol. 15, 410-417 [0012]

• MAGER, U.; KOLEHMAINEN, M.; LINDSTRÖM, J.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HÄMÄLÄINEN H. *et al.* Association of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene with the risk of Type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med*, 2006, vol. 23 (6), 685-689 [0012]

• MONDAL, M.E.; DATE, Y.; YAMAGUCHI, H.; TOSHINAI, K.; TSURUTA, T.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*, 2005, vol. 126, 55-59 [0012]

• MORI, K.; YOSHIMOTO, A.; TAKAYA, K.; HOSODA, K.; ARIYASU, H.; YAHATA, K. *et al.* Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett*, 2000, vol. 486, 213-216 [0012]

• MUCCIOLI, G.; TSCHOP, M.; PAPOTTI, M.; DEGHENGHI, R.; HEIMAN, M.; GHIGO, E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, vol. 440, 235-254 [0012]

• NAKAZATO, M.; MURAKAMI, N.; DATE, Y.; KOJIMA, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K. *et al.* A role for ghrelin in the central

regulation of feeding. *Nature*, 2001, vol. 409, 194-198 [0012]

- **POYKKO, S.; UKKOLA, O.; KAUMA, H.; SAVOLAINEN, M.J.; KESÄNIEMI, Y.A. et al.** Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia*, 2003, vol. 46, 455-458 [0012]

- **REIMER, M.K.; PACINI, G.; AHRÉN, B.** Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*, 2003, vol. 144, 916-921 [0012]

- **RINDI, G.; NECCHI, V.; SAVIO, A.; TORSELLO, A.; ZOLI, M.; LOCATELLI, V.; RAIMONDO, F.; COCCHI, D.; SOLCIA E.** Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: study in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol*, 2002, vol. 117, 511-519 [0012]

- **ROBITAILLE, J.; PÉRUSSE, L.; BOUCHARD, C.; VOHL, M.C.** Genes, fat intake, and cardiovascular disease risk factors in the Quebec Family Study. *Obesity*, 2007, vol. 15, 2336-2347 [0012]

- **RODRÍGUEZ, A.; GÓMEZ-AMBROSI, J.; CATALÁN, GIL, M.J.; BECERRIL, S.; SÁINZ, N.; SILVA, C. et al.** Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int. J. Obes*, 2009, vol. 33, 541-552 [0012]

- **ROTH, C.L.; REINEHR, T.; SCHERNTHANER, G.H.; KOPP, H.P.; KRIWANEK, S.; SCHERNTHANER, G.** Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes. Surg.*, 2008, vol. 19, 29-35 [0012]

- **SAKATA, I.; NAKAMURA, K.; YAMAZAKI, M.; MATSUBARA, M.; HAYASHI, Y.; KANGAWA, K.; SAKAI, T.** Ghrelin-producing cells

exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 2002, vol. 23, 531-536 [0012]

• SHUTO, Y.; SHIBASAKI, T.; OTAGIRI, A.; KURIYAMA, H.; OHATA, H.; TAMURA, H. *et al.* Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J. Clin. Invest.*, 2002, vol. 109, 1429-1436 [0012]

• SUN, Y.; ASNICAR, M.; SAHA, P.K.; CHAN, L.; SMITH, R.G. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metab.*, 2006, vol. 3, 379-386 [0012]

• TANAKA, M.; HAYASHIDA, Y.; NAKAO, N.; NAKAI, N.; NAKASHIMA, K. Testis specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochim Biophys Acta*, 2001, vol. 1522, 62-65 [0012]

• TANG, N.P.; WANG, L.S.; YANG, L.; GU, H.J.; ZHU, H.J.; ZHOU, B. *et al.* Preproghrelin Leu72Met polymorphism in Chinese subjects with coronary artery disease and controls. *Clin. Chim Acta*, 2008, vol. 387, 42-47 [0012]

• TENA-SEMPERE, M.; BARREIRO, M. L.; GONZALEZ, L. C.; GAYTAN, F.; ZHANG, F. P.; CAMINOS, J.E. *et al.* Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, 717-725 [0012]

• TONG, J.; PRIGEON, R.L.; SALEHI, M.; DAVIS, H.W.; KAHN, S.E.; CUMMINGS, D.E. *et al.* Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion in healthy volunteers. *ADA conference*, 2009 [0012]

• UKKOLA, O.; RAVUSSIN, E.; JACOBSON, P.; PÉRUSSE, L.; RANKINEN, T.; TSCHÖP, M. *et al.* Role of ghrelin

polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes. Res.*, 2002, vol. 10, 782-791 [0012]

• **VESTERGAARD, E.T.; HANSEN, T.K.; GORMSEN, L.C.; JAKOBSEN, P.; MOLLER, N.; CHRISTIANSEN, J.S. et al.** Clinical pharmacokinetics and metabolic effects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 292, E1829-E1836 [0012]

• **VESTERGAARD, E.T.; DJURHUUS, C.B.; GJEDSTED, J.; NIELSEN, S.; MØLLER, N.; HOLST, J.J. et al.** Acute effects of ghrelin administration on glucose and lipid metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2008, vol. 93, 438-444 [0012]

• **VESTERGAARD, E.T.; GORMSEN LC; JESSEN N; LUND S; HANSEN TK; MOLLER N. et al.** Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling. *Diabetes*, 2008, vol. 57, 3205-3210 [0012]

• **VOLANTE, M.; ALLIA, E.; GUGLIOTTA, P.; FUNARO, A.; BROGLIO, F.; DEGHENGHI, R. et al.** Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, 1300-1308 [0012]

• **VOLANTE, M.; FULCHERI, E.; ALLIA, E.; CERRATO, M.; PUCCI, A.; PAPOTTI, M.** Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002, vol. 50, 1013-1021 [0012]

• **WIERUP, N.; SVENSSON H.; MULDER, H.; SUNDLER, F.** The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul. Pept.*, 2002, vol. 107, 63-69 [0012]

• **WIERUP, N.; YANG, S.; MCEVILLY, R.J.; MULDER, H.; SUNDLER, F.** Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin

secretion from INS-1 (832/13) cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 2004, vol. 52, 301-310 [0012]

- **WIERUP, N.; SUNDLER, F.** Ultrastructure of islet ghrelin cells in the human fetus. *Cell Tissue Res*, 2005, vol. 319, 423-428 [0012]

- **WORTLEY, K.; DEL RINCON, J.P.; MURRAY, J.D.; GARCIA, K.; LIDA, K.; THORNER, M.O. et al.** Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, 3573-3578 [0012]

- **WREN, A.M.; SEAL, L.J.; COHEN, M. A.; BRYNES, A. E.; FROST, G. S.; MURPHY, K. G. et al.** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001, vol. 86, 5992-5995 [0012]

- **ZIGMAN, J.M.; NAKANO, Y.; COPPARI R; BALTHASAR, N.; MARCUS, J.N.; LEE,C.E. et al.** *J. Clin Invest*, 2005, vol. 115, 3564-3572 [0012]

- **LOUIS F. FIESER; MARY FIESER.** Reagents for Organic Synthesis. Wiley, 1967, vol. 1-19 [0042]

- Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. Springer-Verlag [0042]

- **T. W. GREENE.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991 [0044]

- Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1995 [0047] [0062]

- **BERGE et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0071]

- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, Washington, DC. NIH publication no. 98-4083, 1998 [0086]

- **ZIMMET, P.Z. et al.** The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the

International Diabetes Federation Stand?. *Diabetes & Endocrinology*, 2005, vol. 7 (2) [0088]

- **ALBERTI, K.G. et al.** The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition. *Lancet*, 2005, vol. 366, 1059-62 [0088]

- **ZHANG, S. et al.** *Drug Discovery Today*, 2007, vol. 12 (9/10), 373-381 [0097]

- **E.C. CHAO et al.** *Nature Reviews Drug Discovery*, July 2010, vol. 9, 551-559 [0097]

- **DEMONG, D.E. et al.** *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 43, 119-137 [0097]

- **JONES, R.M. et al.** *Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 44, 149-170 [0097]

- **KHARITONENKOV, A. et al.** *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, vol. 10 (4), 359-364 [0097]

- **ZHONG, M.** *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 10 (4), 386-396 [0097]

- **MEDINA, J.C.** *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 43, 75-85 [0097]

- **CARPINO, P.A.; GOODWIN, B.** *Expert Opin. Ther. Pat*, 2010, vol. 20 (12), 1627-51 [0097]

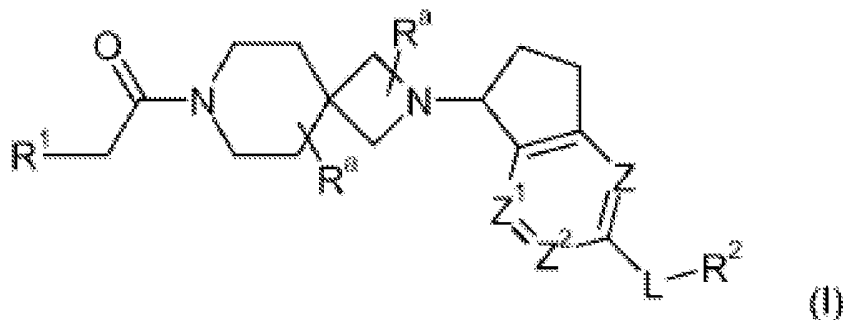
- **STEFAN LÖBER, S.; HÜBNER, H.; GMEINER B.** *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, vol. 12 (17), 2377 [0156] [0181]

- **SAITO, T. et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol. 120 (45), 11633-11644 [0178]

- *Tetrahedron*, 1975, vol. 31 (20), 2607-2619 [0241]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula estrutural (I)



em que:

o símbolo R^1 representa $-L^1-R^{1'}$, fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido a cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalcenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente fundido são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) substituído com halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) substituído com halo, alquil (C_1-C_3)-S(O)_n-, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_3)-NR^xR^y, -alquil (C_0-C_3)-NR^xC(O)R^y e -alquil (C_0-C_3)-C(O)NR^xR^y;

o símbolo $R^{1'}$ representa fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido com um cicloalquilo(C_4-C_7), cicloalcenilo(C_5-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente fundido são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) substituído com halo, alcoxi(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3) substituído com halo, alquil(C_1-C_3)-S(O)_n-, cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalcoxi(C_3-C_6), -alquil(C_0-C_3)-NR^xR^y, -alquil(C_0-C_3)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C_0-C_3)-C(O)NR^xR^y;

o símbolo L^1 representa O, S, NH, N-alquilo(C_1-C_3) ou alquilenos(C_1-C_3);

o símbolo R^a , em cada ocorrência, representa um grupo selecionado de um modo independente entre hidrogénio, alquilo(C_1-C_3) e halogénio;

cada um dos símbolos Z, Z^1 e Z^2 representa, de um modo independente, N ou CH facultativamente substituído com halo, alcoxi(C_1-C_3) ou alquilo(C_1-C_3);

o símbolo L representa uma ligação directa, O, S, NH, N-alquilo(C_1-C_3) ou alquilenos(C_1-C_3);

o símbolo R^2 representa hidrogénio, halo, ciano, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), fenilo, heterociclilo

com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que os referidos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heteroarilo com 5 a 6 membros são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre o conjunto constituído por halo, hidroxí, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) substituído com halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) substituído com halo, alquil(C₁-C₃)-S(O)_n-, cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), -alquil(C₀-C₃)-NR^xR^y, -alquil(C₀-C₃)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C₀-C₃)-C(O)NR^xR^y; desde que quando o símbolo L representa O, S, NH ou N-alquilo(C₁-C₃), então o símbolo R² não representa halo;

o símbolo n, em cada ocorrência, representa um número selecionado independentemente entre 0, 1 ou 2 e

os símbolos R^x e R^y, em cada ocorrência, representam um grupo selecionado independentemente entre hidrogénio e alquilo(C₁-C₆), em que o referido alquilo(C₁-C₆) é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C₁-C₃), O e S, e é facultativamente substituído com 1 a 4 grupos halo; ou os símbolos R^x e R^y, considerados em conjunto, representam um alquilenos(C₂-C₆) que é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C₁-C₃), O e S;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

o símbolo R^1 representa fenilo ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo ou o referido heteroarilo com 5 a 6 membros é facultativamente fundido com um cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalcenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou um heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente são facultativamente substituídos com em que o referido fenilo facultativamente fundido e o referido heteroarilo com 5 a 6 membros facultativamente são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados entre halo, hidroxí, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) substituído com halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) substituído com halo, alquil (C_1-C_3)-S(O)_n-, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_3)-NR^xR^y, -alquil (C_0-C_3)-NR^xC(O)R^y e -alquil (C_0-C_3)-C(O)NR^xR^y; os símbolos R^a, em cada ocorrência, representam um grupo selecionado independentemente entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) e halogénio;

cada um dos símbolos Z, Z¹ e Z² representa, de um modo independente, N ou CH facultativamente substituído com halo, alcoxi (C_1-C_3) ou alquilo (C_1-C_3); o símbolo L representa uma ligação directa, O, S, NH, N-alquilo (C_1-C_3) ou alquilenos (C_1-C_3);

o símbolo R^2 representa hidrogénio, halo, ciano, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, ou heteroarilo com 5 a 6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos cada um deles selecionado independentemente entre N, O ou S, em que os referidos alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), fenilo, heterociclilo com 5 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heteroarilo com 5 a 6 membros são facultativamente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre o conjunto constituído por halo, hidroxí, ciano, alquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) substituído com halo, alcoxi(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3) substituído com halo, alquil(C_1-C_3)-S(O)_n-, cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalcoxi(C_3-C_6), -alquil(C_0-C_3)-NR^xR^y, -alquil(C_0-C_3)-NR^xC(O)R^y e -alquil(C_0-C_3)-C(O)NR^xR^y; desde que no caso do símbolo L representar O, S, NH ou N-alquilo(C_1-C_3), então o símbolo R^2 não representa halo;

o símbolo n, em cada ocorrência, representa independentemente 0, 1 ou 2; e os símbolos R^x e R^y, em cada ocorrência, representam um grupo selecionado independentemente entre hidrogénio e alquilo(C_1-C_6), em que o referido alquilo(C_1-C_6) é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C_1-C_3), O e S, e é facultativamente substituído com 1 a 4 grupos halo; e

os símbolos R^x e R^y, considerados em conjunto, representa um alquilenos(C_2-C_6) que é facultativamente interrompido com um ou dois grupos selecionados independentemente entre NH, N-alquilo(C_1-C_3), O e S;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que:

o símbolo R^1 representa fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-di-hidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-di-hidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo, [1,2-a]piridinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NR^xR^i$ e $-alquil(C_0-C_1)-NHC(O)CH_3$;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que:

o símbolo R^1 representa fenilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, oxadiazolilo ou imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]-piridazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo-[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-

piridinilo,; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NH_2$ e $-NHC(O)CH_3$;

o símbolo R^a , em cada ocorrência, representa hidrogénio; e

cada um dos símbolos Z, Z^1 e Z^2 representa CH;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

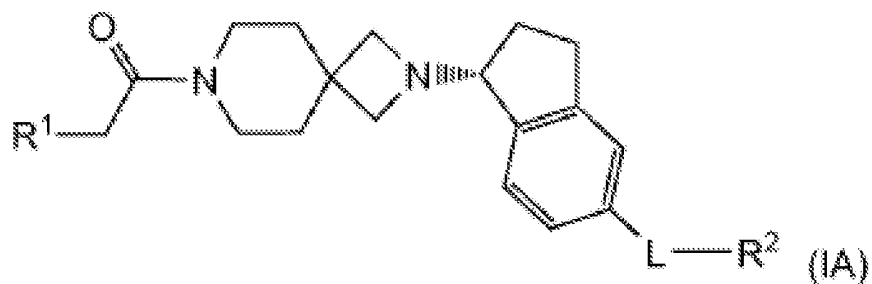
5. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

em que o símbolo L representa uma ligação directa;

e o símbolo R^2 representa hidrogénio, fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo ou pirazinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 2 de fórmula estrutural (IA)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que

o símbolo R^1 representa fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-di-hidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-di-hidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]-tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]-[1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridinilo ou imidazo[1,2-a]piridinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NH_2$ e $-NHC(O)CH_3$; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

o símbolo R^2 representa fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo ou pirazinilo, cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$; e o símbolo L representa uma ligação directa ou O; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que

o símbolo R^2 representa fenilo, pirimidinilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirazolilo ou pirazinilo; cada um deles facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre metilo, etilo, metoxi, ciano ou $-C(O)NH_2$; e o símbolo L representa uma ligação directa; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é selecionado entre o conjunto constituído por:

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-nicotinamida;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

3-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-1H-indazole;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-(5-fenoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2-metilpiridina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il)isonicotinonitrilo;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metilpiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metoxipirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-(5-pirazin-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpiridina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(6-etilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-etilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-5-metoxibenzonitrilo;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-4-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-7-{[4-(trifluorometil)-fenil]-acetil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetoxi)-benzonitrilo;

2-[2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzonitrilo;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

N-[5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-fenil]-acetamida;

7-[(2,3-dimetilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

1-metil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

1-etil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

7-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-{[5-(difluorometil)piridina-2-il]-acetil}-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;

6-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

6-(2-{2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metil-pirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-fenil]-acetamida;

2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

6-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

4-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carbonitrilo;

4-[1-{7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

4-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-benzamida;

4-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-benzamida;

7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-ciclopropilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-etilfenil)-acetil]-2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-pirazolo[1,5-a]piridina;

2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina;

7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil)-fenil]-acetamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzamida;

5-metoxi-2-(3-{2-[5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-3-oxopropil)-benzamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-{1-[7-(2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridina-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida e

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il]-piridina-2-carboxamida;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11. Composto de acordo com a reivindicação 6, o qual é selecionado entre o conjunto constituído por

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[(1R)-5-(5-etilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(5-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-etilpiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[(1R)-5-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

5-{(1R)-1-[7-(2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-di-hidro-1H-indeno-5-il}-piridina-2-carboxamida;

7-[(5-metoxipiridina-2-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(4-metilpirimidina-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-benzamida;

5-metoxi-2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-benzamida;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidina-2-il-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)-fenil]-acetamida e

6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

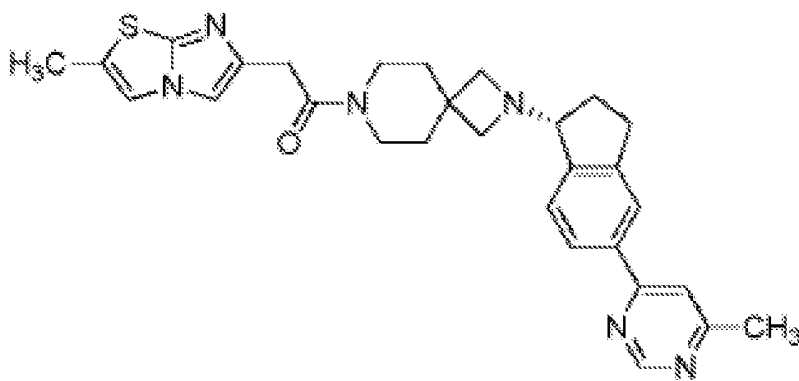
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que o referido composto ou o referido seu sal farmaceuticamente aceitável está presente numa quantidade terapeuticamente eficaz.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1 que satisfaz a estrutura



16. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

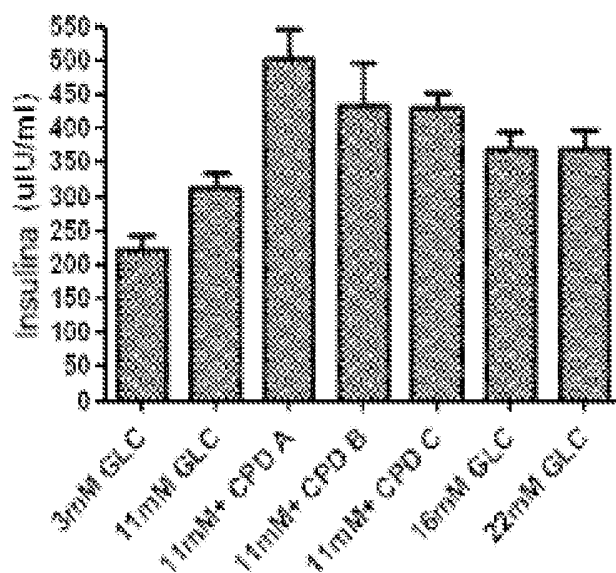
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidina-4-il)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Dispersão das GSIS e CTL de ilhotas dispersas humanas

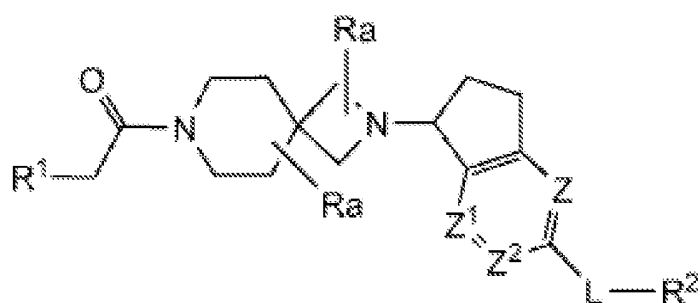
Incubação de 1 hora com glicose ± ctls

4000 células/cavidade

1



Comparação das médias				
Resposta = insulina				
Modelo: tratamento				
	Dif.	D.p.	95% int. conf.	valor de p
3 vs 11	91	43.9	3.179	0.044
11 vs 11+ CPD A	190	43.9	102.278	0.000
11 vs 11+ CPD B	122	43.9	34.210	0.008
11 vs 11+ CPD C	119	43.9	30.207	0.008



(I)