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

(21) BR 112020026580-2 A2

(22) Data do Depósito: 27/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE

(51) Int. Cl.: C07D 405/14; C07D 491/08; C07D 403/06; C07D 403/14; C07D 417/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2018 US 62/690,563; 27/06/2018 US 62/690,565.

(71) Depositante(es): PROTEOSTASIS THERAPEUTICS, INC. (FEM).

(72) Inventor(es): MATTHEW CULLEN; CECILIA M. BASTOS; DANIEL PARKS; BENITO MUNOZ.

(86) Pedido PCT: PCT US2019039600 de 27/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/006296 de 02/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 23/12/2020

(57) Resumo: COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE. A presente invenção é direcionada a compostos com a Fórmula (Ib) ou a Fórmula (III) e sais, solvatos e clatratos farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, composições dos mesmos, bem como para o uso dos referidos compostos em métodos para o tratamento de uma condição associada a uma disfunção na proteostase.

“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o pedido provisório dos EUA de nº de série 62/690.563, depositado em 27 de junho de 2018, a divulgação do qual é incorporada por meio deste por referência como se estabelecido em sua totalidade. Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o pedido provisório dos EUA de nº de série 62/690.565, depositado em 27 de junho de 2018, a divulgação da qual é incorporada por meio deste por referência como se estabelecida em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] As células normalmente mantêm um equilíbrio entre a síntese, dobramento, tráfego, agregação e degradação de proteínas, conhecido como homeostase de proteínas, utilizando sensores e redes de vias[Sitia et al., *Nature* **426:** 891-894, 2003; Ron et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* **8:** 519-529, 2007]. A manutenção celular da homeostase proteica, ou proteostase, refere-se ao controle da conformação, interações de ligação, localização e concentração de proteínas individuais que compõem o proteoma. O dobramento de proteínas *in vivo* é realizado por meio de interações entre a cadeia polipeptídica de dobramento e componentes celulares macromoleculares, incluindo várias classes de chaperonas e enzimas de dobramento, que minimizam a agregação [Wiseman et al., *Cell* **131:**809-821, 2007]. Se uma determinada proteína se dobra em um determinado tipo de célula, depende da distribuição, concentração e localização subcelular de chaperones, enzimas de dobramento, metabólitos e similares [Wiseman et al.]. As doenças de perda de função humana são frequentemente o resultado de uma interrupção da homeostase normal de proteínas, normalmente causada por uma mutação em uma

determinada proteína que compromete seu dobramento celular, levando a uma degradação eficiente[Cohen et al., *Nature* **426:** 905-909, 2003]. Doenças de ganho de função humana são igualmente frequentemente o resultado de uma interrupção na homeostase de proteínas, tal como o acúmulo de proteínas mal dobradas, levando à agregação de proteínas [Balch et al. (2008), *Science* 319:916-919].

[0003] O proteassoma é um grande complexo de proteínas de múltiplas subunidades que atua como uma protease para degradar proteínas mal dobradas. A maioria dos substratos de proteassoma são direcionados para degradação pela ligação covalente de frações de ubiquitina que são reconhecidas pelo proteassoma [Lee et al. (2010), Nature 467 (7312): 179-184]. Proteínas com cadeias de ubiquitina mais longas tendem a ter uma associação mais forte com o proteassoma do que aquelas com cadeias menores [Lee et al. (2010); Proctor et al. (2007), BMC Systems Biology 1: 17]. O comprimento das cadeias de ubiquitina é modulado, em parte, por enzimas desubiquitinantes associadas ao proteassoma. Uma dessas enzimas desubiquitinantes de mamíferos é a Usp14, que demonstrou atuar como um inibidor do proteassoma [Lee et al. (2010)].

[0004] Tanto a disfunção do proteassoma quanto a disfunção na proteostase têm sido implicadas em uma ampla faixa de doenças, incluindo, por exemplo, doenças neurodegenerativas, doenças metabólicas, doenças inflamatórias e câncer. Em muitas dessas doenças e condições, a proteassoma diminuiu a capacidade de degradar proteínas mal dobradas ou anormais, levando à presença de agregados de proteínas tóxicas. Além disso, o aumento da atividade do proteassoma pode ser terapêutico para qualquer doença caracterizada por atividade deficiente da proteassoma ou atividade deficiente de outros componentes da via ubiquitina-proteassoma incluindo, mas não se limitando a, doença de von

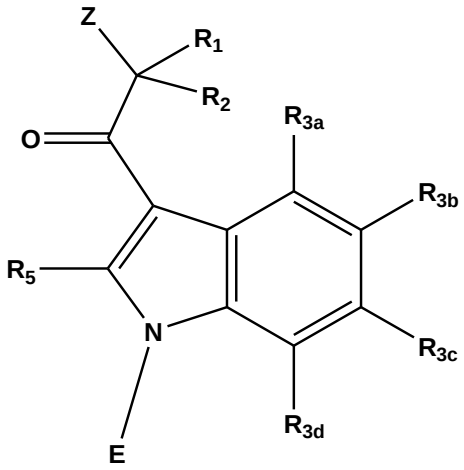
Hippel-Lindau, ataxia espinocerebelar 1, síndrome de Angelman, neuropatia por axônio gigante, miopatia de corpos de inclusão com doença de Paget do osso e demência frontotemporal (IBMPFD), e outros [Lehman, N. L., (2009), Acta Neuropathologica, *118(3)*, 329-347; Weihl et al., (2007), Neuromuscular Disorders, *17*, 87-87]. O aumento da atividade da proteassoma também é terapêutico para doenças nas quais os substratos da proteassoma estão envolvidos e contribuem para a patologia, mas que não satisfazem uma definição estrita de proteinopatias. Por exemplo, várias oncoproteínas são substratos de proteassoma e sua capacidade de promover câncer pode ser potencialmente atenuada pelo aumento da atividade da proteassoma.

[0005] Portanto, há uma necessidade de compostos e composições farmacêuticas para tratar condições associadas à disfunção da proteostase e/ou que forneçam terapias com base no aumento da atividade da proteassoma.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[0006] A presente invenção é baseada, em parte, na descoberta de que os compostos da invenção inibem a Usp14. A presente invenção é dirigida a compostos abrangidos por qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, clatratos e pró-fármacos de qualquer um dos mesmos, composições dos mesmos, métodos para o tratamento de uma condição associada a uma disfunção em proteostase, métodos para aumentar a atividade de proteassoma e métodos para tratar câncer ou tumor.

[0007] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ia):



(Ia);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, halo, N 3, OR_c, NR $_dR_d$, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, C(O)NR $_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, NR $_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, NR $_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$,

$OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

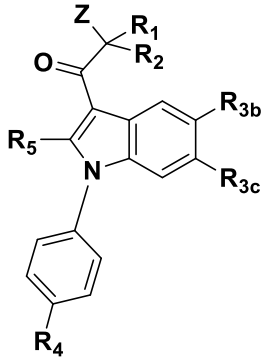
cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}

alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[0008] Em ainda uma modalidade adicional, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ib):



(Ib),

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

cada um de R_{3b} e R_{3c} é independentemente selecionado a partir

do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

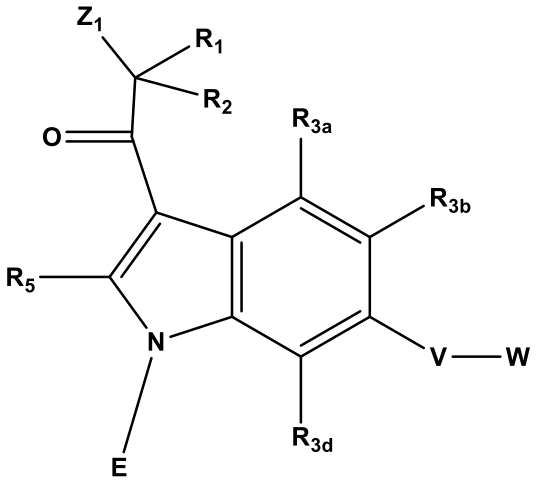
em que os substituintes de Z opcionalmente substituído, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 e R_5 são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[0009] Em ainda outra modalidade, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (II):



(II)

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z_1 é um N-heterocíclico opcionalmente substituído;

cada um dos R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente

substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

V é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alcinileno, cada um opcionalmente substituído;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

em que os substituintes de opcionalmente substituído E, Z, V, W, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d}, e R_5 são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$ heterocíclico, e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída,

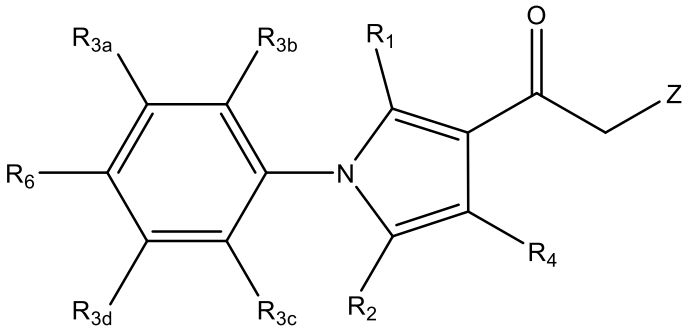
C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2; e

p é 0, 1 ou 2.

[00010] Em certos aspectos, a presente invenção é direcionada a compostos abrangidos pela Fórmula (III):



(III);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, e halo;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, halo e CN;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo; e

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

em que substituintes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_6 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente

substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[00011]Em modalidades adicionais, a invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis e um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[00012]Em um aspecto adicional, a invenção é direcionada a um método de inibição da atividade de desubiquitinação de uma proteína Usp14, compreendendo colocar uma proteína Usp14 em contato com uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para inibir a atividade de desubiquitinação da proteína Usp14.

[00013]Em ainda outra modalidade, a invenção é direcionada

a um método para aumentar a degradação de proteínas por um proteassoma em uma célula, compreendendo colocar a célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para aumentar a degradação da proteína pela proteassoma.

[00014]Em modalidades adicionais, a invenção abrange um método para tratar um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[00015]Em outro aspecto, a invenção é direcionada a um método para aumentar a função da proteassoma em um sujeito em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[00016]Em uma outra modalidade, a invenção é direcionada a um método para tratar uma condição caracterizada pela atividade deficiente da proteassoma ou deficiência de outros componentes da via ubiquitina-proteassoma em um sujeito, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco

farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[00017]Em ainda outra modalidade, a invenção abrange um método para tratar câncer ou um tumor em um sujeito em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[00018]Em um aspecto adicional, a invenção é uma composição farmacêutica que compreende:

um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável;

um agente selecionado a partir do grupo que consiste em um regulador da proteostase e uma chaperona farmacológica; e

um composto de qualquer uma das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00019]Segue-se uma descrição das modalidades preferidas da invenção.

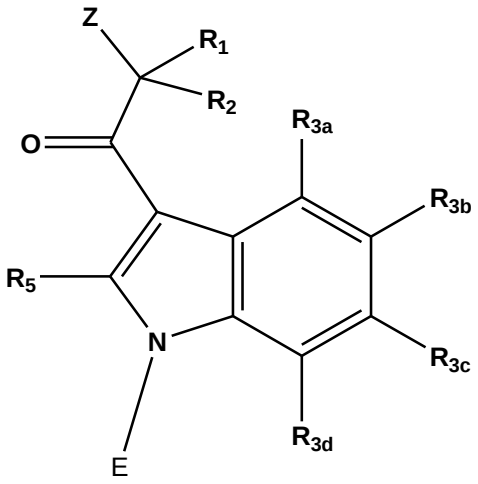
[00020]Conforme usado neste documento, as palavras "um" e "uma" devem incluir um ou mais, a menos que especificado de outra forma. Por exemplo, o termo "uma célula" abrange uma única célula e uma combinação de duas ou mais células.

COMPOSTOS DE FÓRMULA (IA), (IB), (IC), (ID)

[00021]Em algumas modalidades, a presente invenção abrange compostos de (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id), ou seus sais, solvatos, clatratos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas dos mesmos, métodos de uso dos mesmos no tratamento de condições associadas a uma disfunção na proteostase, métodos para

aumentar a atividade do proteassoma e métodos para tratar câncer ou um tumor.

[00022]Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ia):



(Ia);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-

C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila

opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[00023] Em certos aspectos, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_5 é uma C_1-C_4alquila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, R_5 é metila ou etila. Ainda em modalidades adicionais, R_5 é metila.

[00024] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são, cada, um hidrogênio.

[00025] Em ainda modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que E é uma heteroarila opcionalmente substituída.

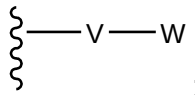
[00026] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do

mesmo, em que E é um arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, E é uma fenila opcionalmente substituída. Em ainda outras modalidades, E é uma fenila para-substituída, em que a fenila é opcionalmente substituída. Em aspectos adicionais, E é fenila não substituída. Em algumas modalidades, E é fenila, substituída com um ou mais R_4, em que cada R_4 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opconalmente substituída. Em aspectos adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, E é fenila, substituído na posição para com R_4, em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_d$ R_d, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_d$ R_d, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em aspectos adicionais, R_4 é

selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

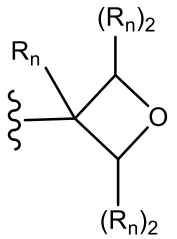
[00027] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que cada um de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, NR_dR_d,NO_2, CN, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_cNR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ e OR_c. Em alguns aspectos, R_{3a} e R_{3d} são, cada, um hidrogênio.

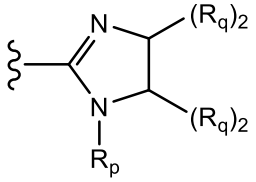
[00028] Em aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), em que R_{3c} é:



;

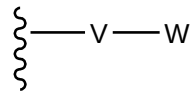
em que V é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alcinileno, cada um opcionalmente substituído; W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído; R_m é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, V é um C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído. Em ainda outros aspectos, V é um C_2-C_4 alquileno opcionalmente substituído. Em aspectos adicionais da invenção, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN,



e


; em que cada R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NR_d $C(O)R_c$, $NR_dS(O)$ $_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[00029] Em alguns aspectos, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:



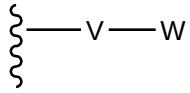
;

em que W é $S(O)_pR_m$. Em certas modalidades, W é $S(O)_2$ R_m ou SR_m, em que R_mé uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída.

[00030] Ainda em aspectos adicionais, W é CN. Em certas modalidades, W é CN e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, W é CN e V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno.

Em ainda outras modalidades, W é CN e V é C_2-C_4 alquileno.

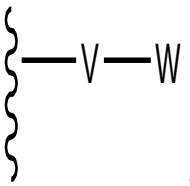
[00031] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:



;

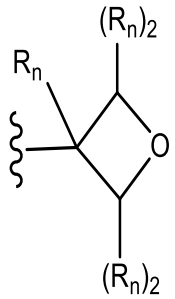
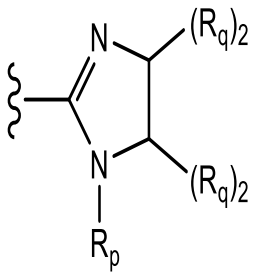
em que W é heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, W é uma heteroarila opcionalmente substituída e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, W é uma heteroarila opcionalmente substituída e V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, W é uma heteroarila opcionalmente substituída e V é C_2-C_4 alquileno.

[00032] Em aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:



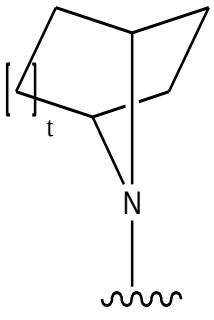
;

em que W é heterocíclico opcionalmente substituído.

[00033] Em modalidades adicionais, W é selecionado a partir do grupo que consiste em:  e  ; em que cada R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída,

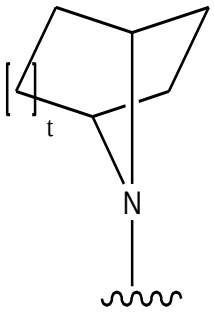
C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NR_d $C(O)R_c$, $NR_dS(O)$ $_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, cada R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, opcionalmente substituído, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, V é C_2-C_4 alquileno.

[00034] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. Em aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, com 6 a 9 membros. Em ainda outras modalidades, Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, com 6 a 8 membros. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, de 7 membros ou um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, de 8 membros. Em certas modalidades, Z é:



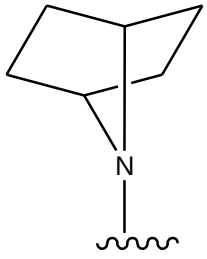
; em que o heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

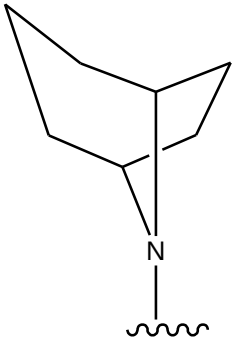
[00035] Em algumas modalidades, Z é:



; em que o heterocíclico em ponte está opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída, e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em algumas modalidades adicionais, t é 1, 2, 3 ou 4. Em ainda outras modalidades, t é 1, 2 ou 3.

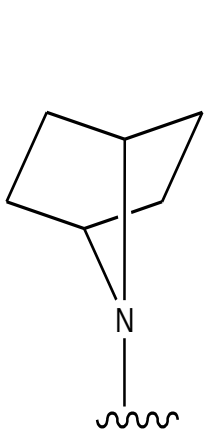
[00036] Em algumas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em:

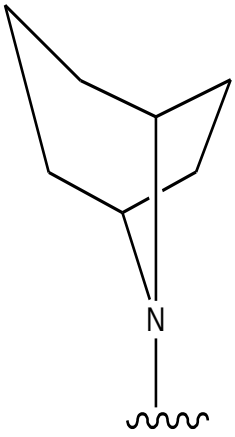


e


; cada opcionalmente substituído.

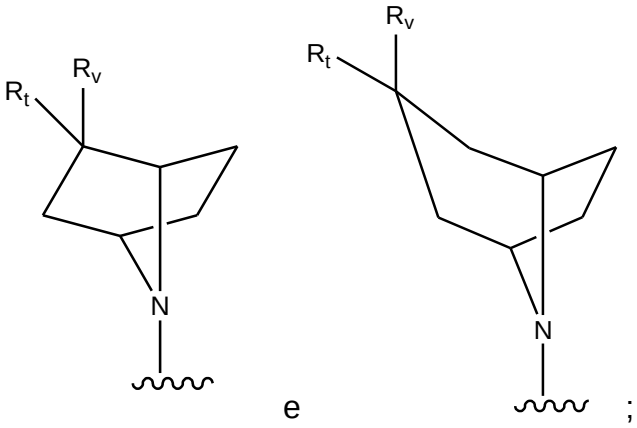
[00037] Em algumas modalidades, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:



e


; em que cada heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NR_d $C(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)$ $(COOR_cC)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C= NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída.

[00038] Em outras modalidades, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:



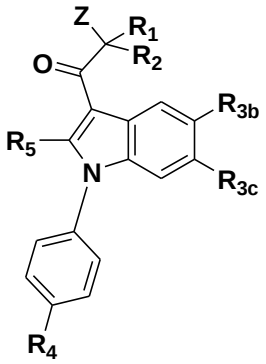
;

em que R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_d$ R_d, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Ainda em aspectos adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, OR_c e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em ainda outras modalidades,

R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_c ou hidrogênio, opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OR_c opcionalmente substituídos; e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_C, ou hidrogênio opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OH opcionalmente substituídos e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OH, ou hidrogênio opcionalmente substituídos.

[00039] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclila e heteroarila.

[00040] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ib):



(Ib),

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída,

C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

cada um de R_{3b} e R_{3c} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$,

$N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que os substituintes de Z opcionalmente substituído, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 e R_5 são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[00041] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico, e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[00042] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ia), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são, cada, um hidrogênio.

[00043] Em aspectos adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em algumas modalidades, R_4 é halo, como Cl.

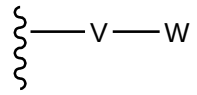
[00044] Em certas modalidades, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que $_{R5}$ é uma C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, R_5 é metila ou etila. Ainda em modalidades adicionais, R_5 é metila.

[00045] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3b} é hidrogênio.

[00046] Em ainda modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), em que R_{3c} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ e OR_c. Em modalidades ainda adicionais, R_{3c} é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, e C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída.

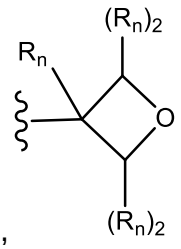
[00047] Em ainda outras modalidades, o composto tem a Fórmula

(Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:

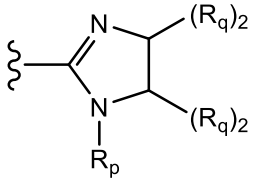


;

em que V é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alcinileno, cada um opcionalmente substituído; W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído; R_m é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, V é um C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído. Em ainda outros aspectos, V é um C_2-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[00048] Em aspectos adicionais da invenção, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, 

e

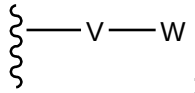


;

em que cada um de R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila

opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenil opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[00049] Em alguns aspectos, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:

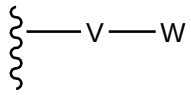


;

em que W é $S(O)_pR_m$. Em aspectos adicionais, W é $S(O)_2R_m$ ou SR_m, em que R_m é umA C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída.

[00050] Ainda em aspectos adicionais, W é CN. Em certas modalidades, W é CN e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, W é CN e V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, W é CN e V é C_2-C_4 alquileno.

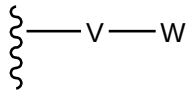
[00051] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:



;

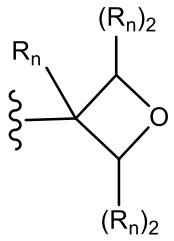
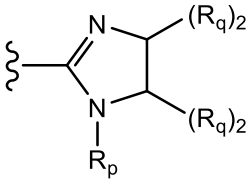
em que W é heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, W é uma heteroarila opcionalmente substituída e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, V é C_2-C_4 alquileno.

[00052] Em aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_{3c} é:



;

em que W é heterocíclico opcionalmente substituído.

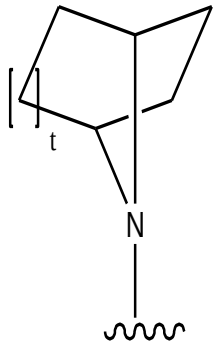
[00053] Em modalidades adicionais, W é selecionado a partir do grupo que consiste em:  e  ; em que cada um de R_n, R_p e R_q são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, cada R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, opcionalmente substituído, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída,

C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, V é C_2-C_4 alquileno.

[00054] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em aspectos adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em aspectos adicionais, R_4 é cloro.

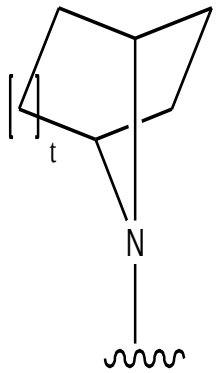
[00055] Em ainda modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, com 6 a 10 membros. Em alguns aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, com 6 a 9 membros. Em modalidades adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído. Em outras modalidades, Z é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, de 7 membros ou um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, de 8 membros.

[00056] Em certas modalidades, Z é:



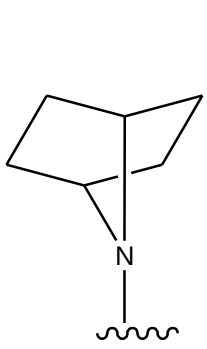
; em que o heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

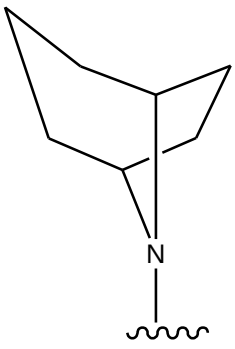
[00057] Em algumas modalidades, Z é:



; em que o heterocíclico em ponte está opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída, e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em algumas modalidades adicionais, t é 1, 2, 3 ou 4. Em ainda outras modalidades, t é 1, 2 ou 3.

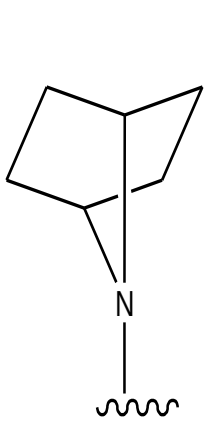
[00058] Em algumas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em:

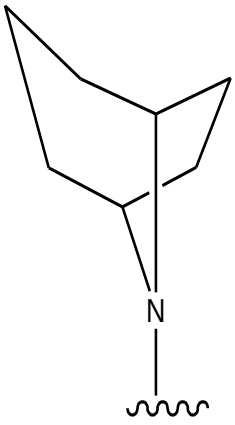


e


; cada opcionalmente substituído.

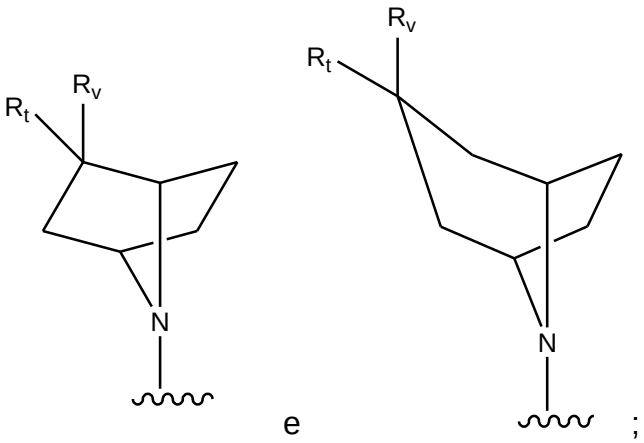
[00059] Em algumas modalidades, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:



e


; em que cada heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NR_d $C(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)$ $(COOR_cC)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C= NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída.

[00060] Em outras modalidades, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:



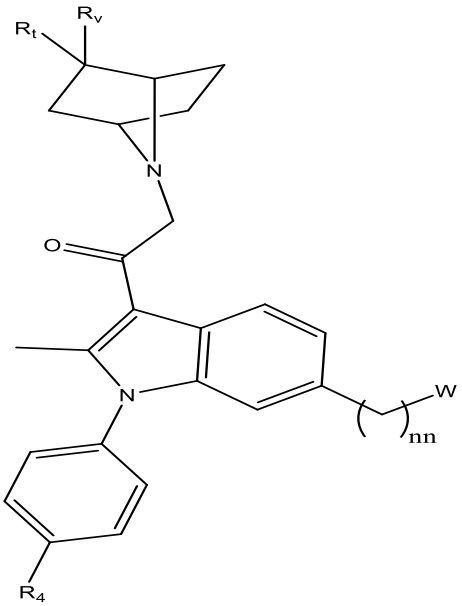
;

em que R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_d$ R_d, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Ainda em aspectos adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

OR_c e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em ainda outras modalidades, R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_c ou hidrogênio, opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OR_c opcionalmente substituídos; e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_C, ou hidrogênio opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OH opcionalmente substituídos e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OH, ou hidrogênio opcionalmente substituídos.

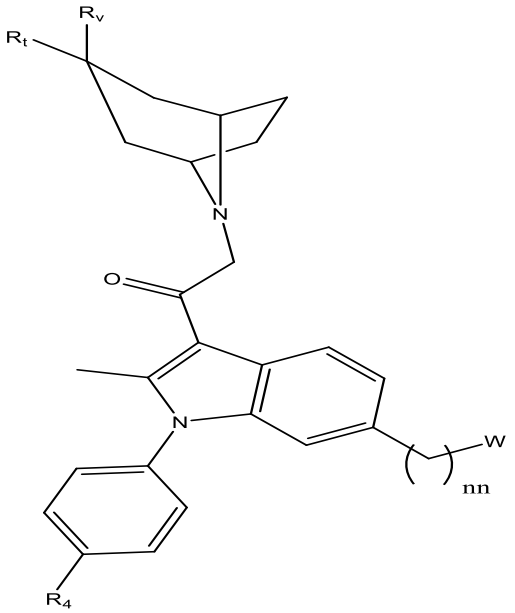
[00061] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (Ib), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclila e heteroarila.

[00062] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ic) ou Fórmula (Id):



(Ic)

e



(Id)

;

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente

aceitáveis do mesmo;

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente, substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

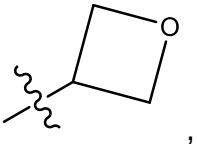
nn é 1, 2 ou 3; e

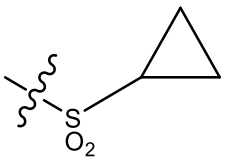
p é 0, 1 ou 2.

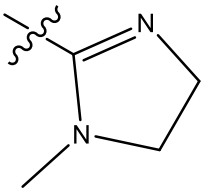
[00063] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ic) ou Fórmula (Id), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_t e R_v são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, $-OCH_3$ e $-C(CH_3)_3$.

[00064] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ic) ou Fórmula (Id), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que

R_4 é cloro.

[00065] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (Ic) ou Fórmula (Id), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que W é selecionado do grupo que consiste em $–SO_2CH_3$, -CN, 

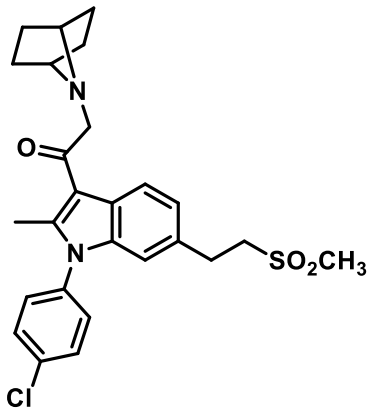
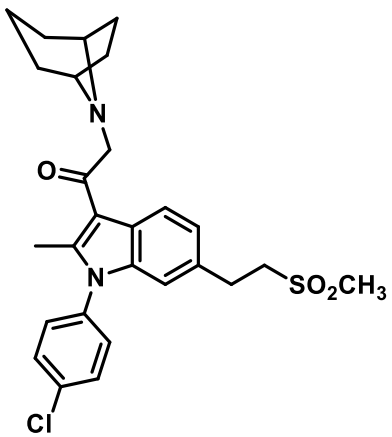
, 

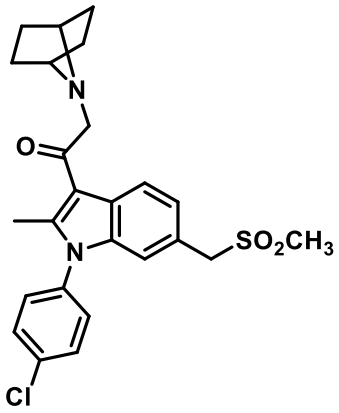
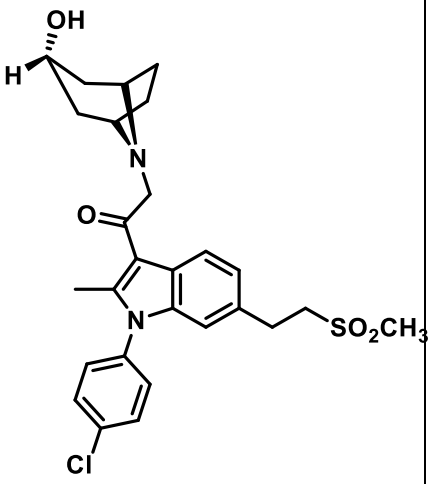
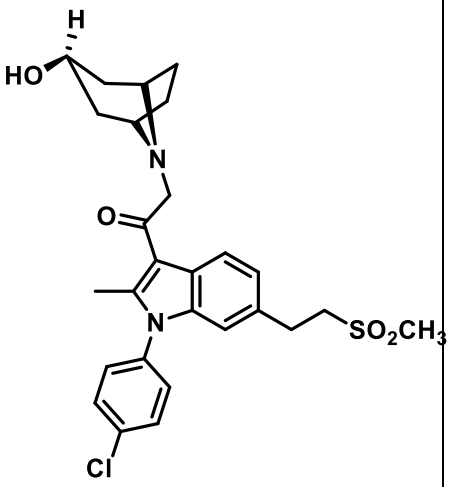
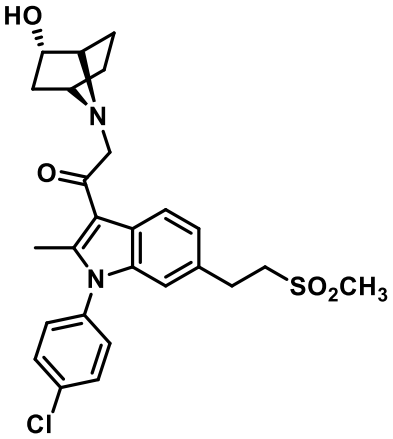
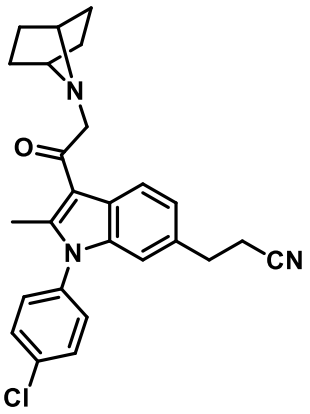
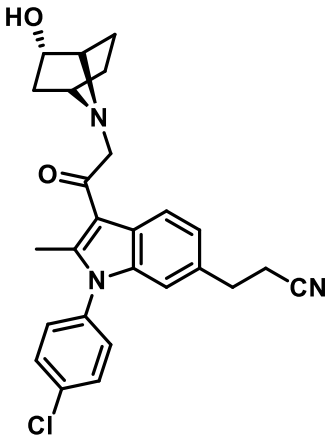
, e 

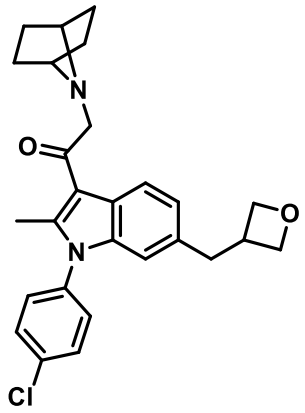
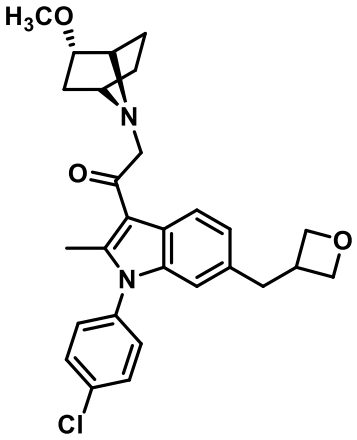
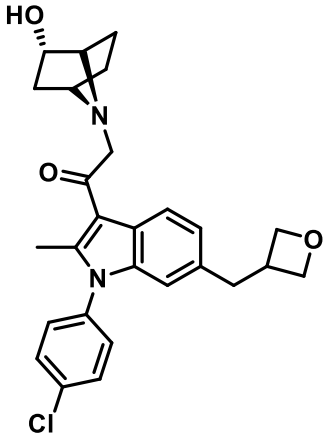
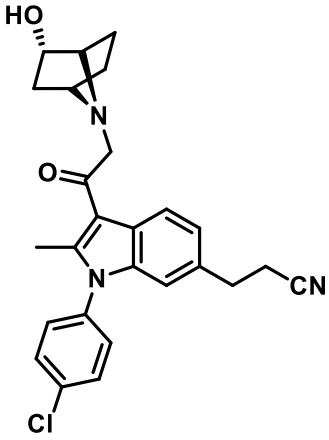
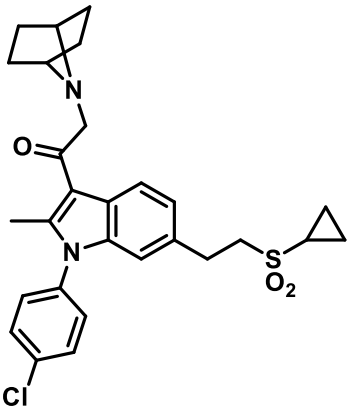
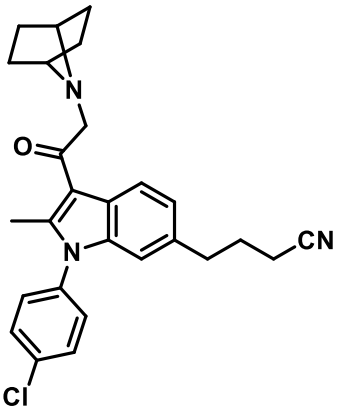
.

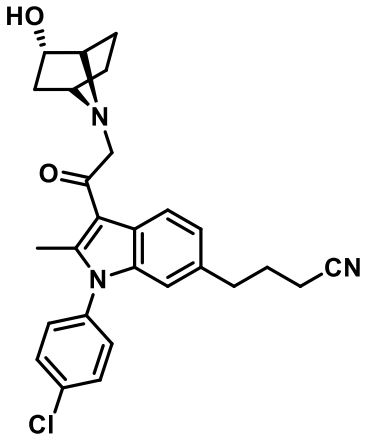
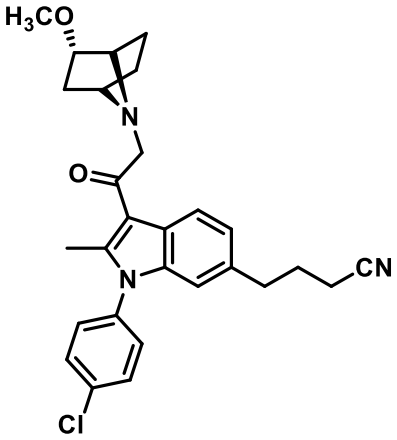
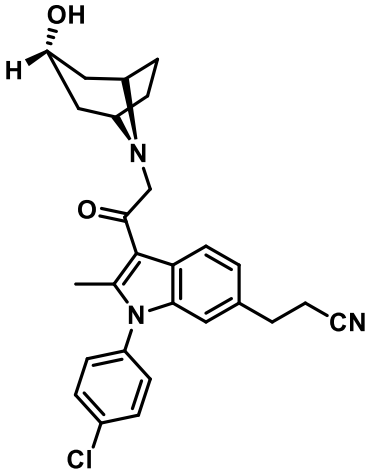
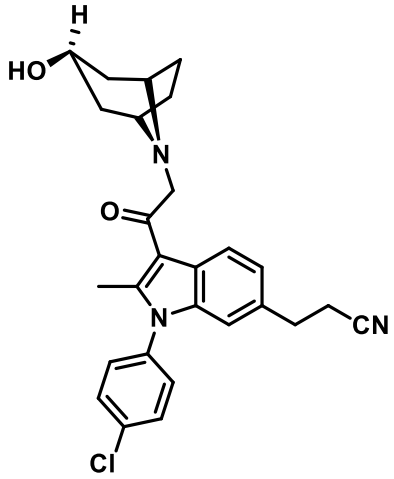
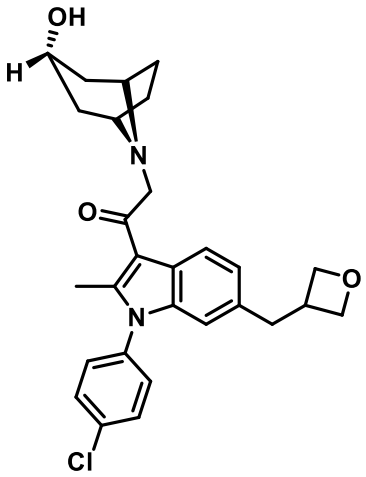
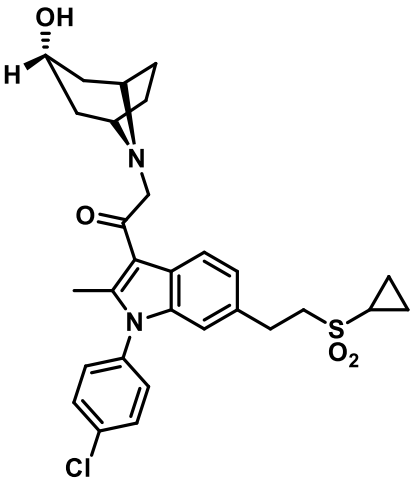
[00066] Em algumas modalidades, o composto, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, é selecionado do grupo mostrado na Tabela 1, a seguir:

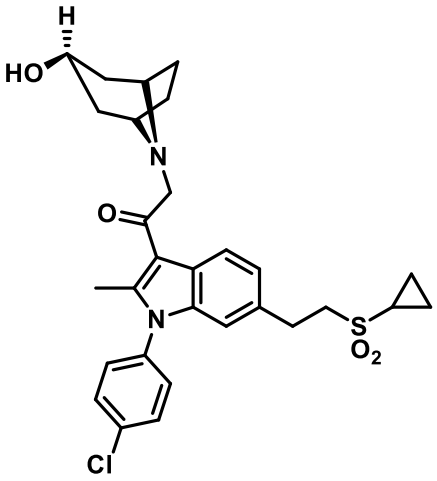
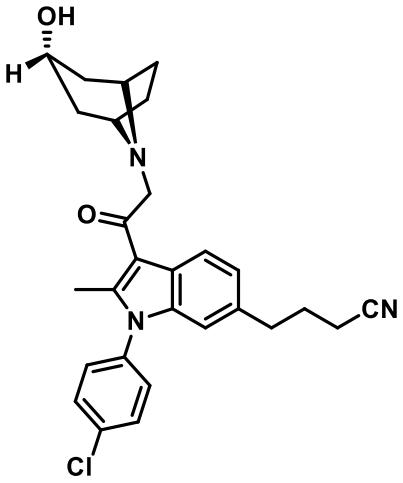
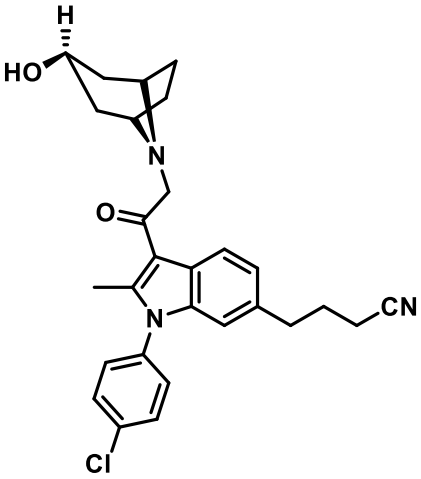
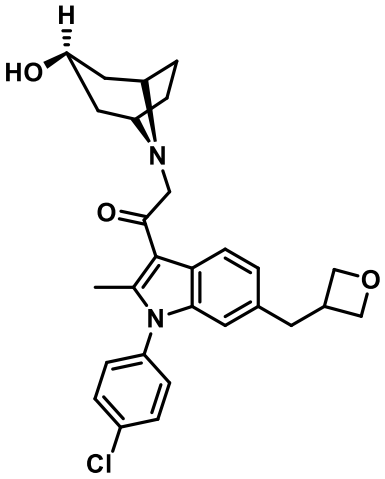
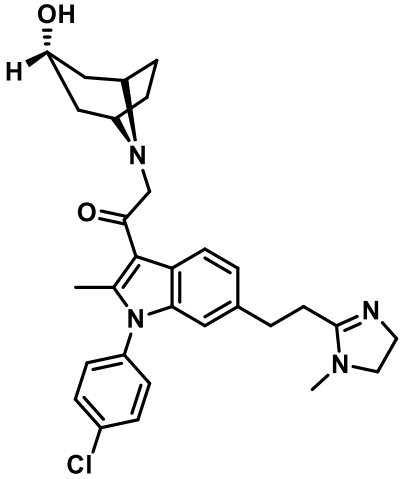
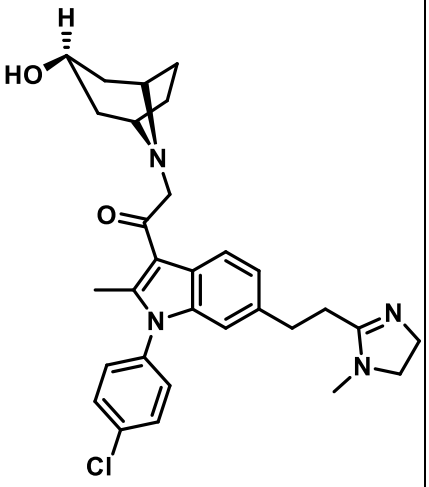
TABELA 1.

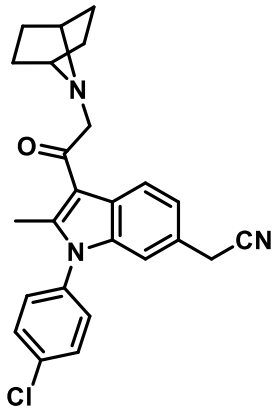
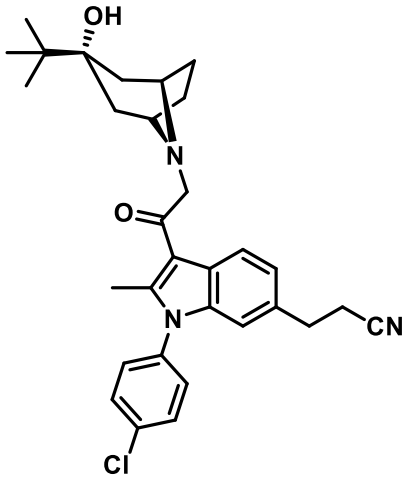
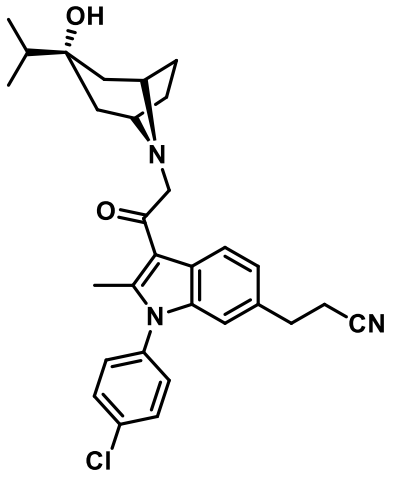
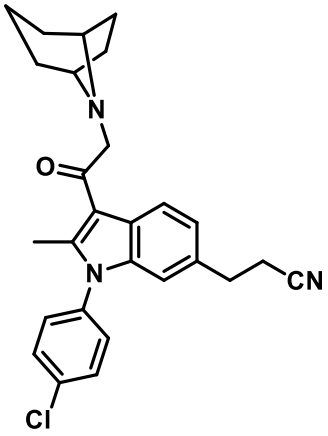
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
1A		**2A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
3A		**4A**	
5A		**6A**	
8A		**10A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
11A		**12A**	
13A		**15A**	
16A		**17A**	

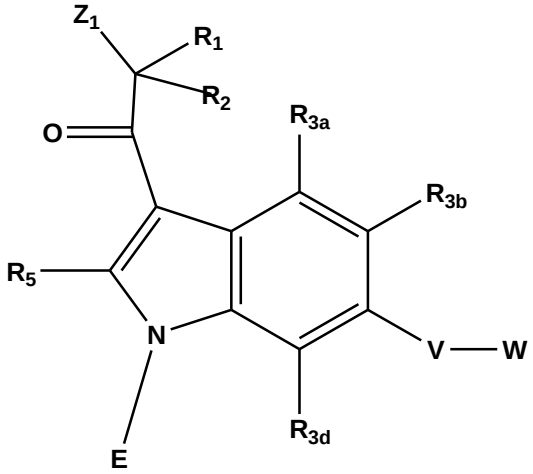
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
18A		**19A**	
20A		**21A**	
22A		**23A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
24A		**25A**	
26A		**27A**	
28A		**29A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
30A		**31A**	
32A		**33A**	

COMPOSTOS DE FÓRMULA (II), (IIA), (IIB) E (IIC)

[00067] Em outras modalidades da invenção, o composto tem a Fórmula (II):



(II)

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z_1 é um N-heterocíclico opcionalmente substituído;

cada um dos R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$,

heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

V é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alcinileno, cada um opcionalmente substituído;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

em que substituintes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2- C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em

conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

R_m é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2; e

p é 0, 1 ou 2.

[00068] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em ainda modalidades adicionais, R_1 e R_2 são cada um hidrogênio.

[00069] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_5 é uma C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, R_5 é metila ou etila. Ainda em modalidades adicionais, R_5 é metila.

[00070] Em aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que E é uma fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, E é uma fenila para-substituída, em que a fenila é ainda opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, E é uma fenila para-substituída, em que a fenila não é mais substituída. Em aspectos adicionais, E é fenila não substituída.

[00071] Em algumas modalidades, E é fenila, substituída com um ou mais R_4, em que cada R_4 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opconalmente substituída.

[00072] Em aspectos adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[00073] Em ainda modalidades adicionais, E é uma fenila substituída na posição para com R_4, em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída.

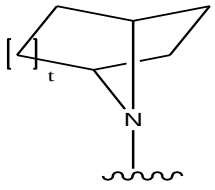
[00074] Em aspectos adicionais, R_4 é selecionado a partir do

grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d. Em ainda modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[00075] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (II), em que Z_1 é um N-heterocíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído. Em ainda modalidades adicionais, Z_1 é um N-heterocíclico de 5 a 7 membros opcionalmente substituído. Em outras modalidades, Z_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em 1-pirrolidinila opcionalmente substituída e 1-piperidinila opcionalmente substituída.

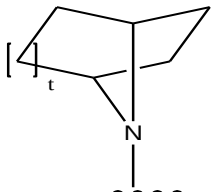
[00076] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z_1 é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 12 membros opcionalmente substituído. Em ainda outras modalidades, Z_1 é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, com 6 a 10 membros. Em outras modalidades, Z_1 é um N-heterocíclico em ponte, opcionalmente substituído, de 6 a 8 membros.

[00077] Em certas modalidades, Z_1 é:



; em que o heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

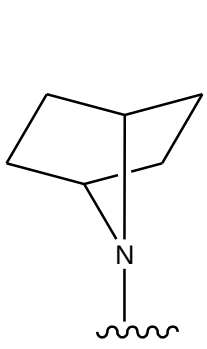
[00078] Em algumas modalidades, Z_1 é:

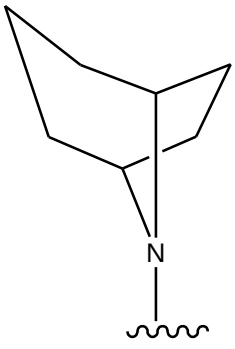


; em que o heterocíclico em ponte está opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é

independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída, e em que t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em algumas modalidades adicionais, t é 1, 2, 3 ou 4. Em ainda outras modalidades, t é 1, 2 ou 3.

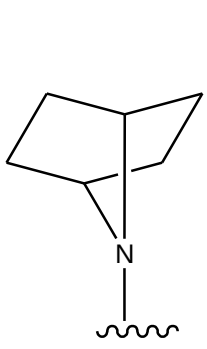
[00079] Em algumas modalidades, Z_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

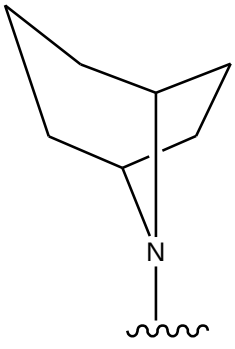


e


; cada opcionalmente substituído.

[00080] Em algumas modalidades, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:

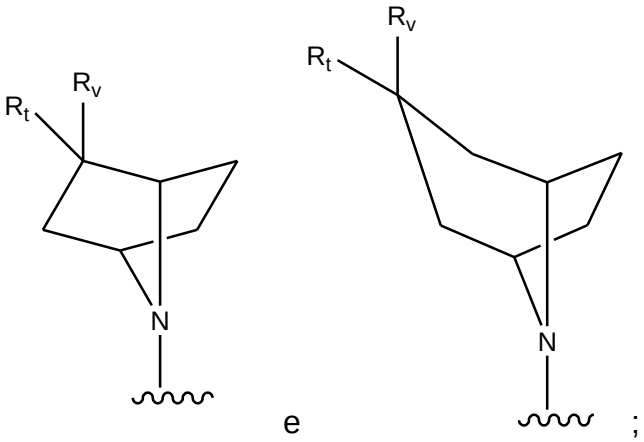


e


; em que cada heterocíclico em ponte é opcionalmente substituído com um ou mais R_6, em que cada R_6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NR_d $C(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)$ $(COOR_cC)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C= NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída.

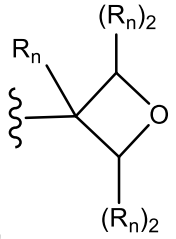
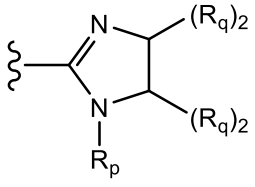
[00081] Em outras modalidades, Z_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



e ;

em que R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_d$ R_d, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Ainda em aspectos adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila

opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$,$(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, OR_c e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída. Em ainda outras modalidades, R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_c ou hidrogênio, opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OR_c opcionalmente substituídos; e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OR_C, ou hidrogênio opcionalmente substituídos. Em modalidades adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila e OH opcionalmente substituídos e R_v é uma C_1-C_4 alquila, OH, ou hidrogênio opcionalmente substituídos.

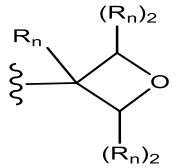
[00082] Em algumas modalidades, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que V é um C_1-C_6 alquileno um opcionalmente substituído. Em ainda outros aspectos, V é um C_2-C_4 alquileno opcionalmente substituído. Em aspectos adicionais da invenção, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN,  e ; em que cada um dos R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila

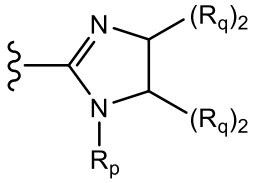
opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[00083] Em alguns aspectos, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que W é $S(O)_pR_m$, por exemplo, W é $S(O)_2R_m$ ou SR_m, em que R_m é uma C_1-C_6alquila ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

[00084] Ainda em aspectos adicionais, W é CN. Em certas modalidades, W é CN e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, W é CN e V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, W é CN e V é C_2-C_4 alquileno.

[00085] Em outras modalidades, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que W é heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno.

[00086] Em aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que W é heterocíclico opcionalmente substituído. Em modalidades adicionais, W é selecionado a partir do grupo que consiste em:  e



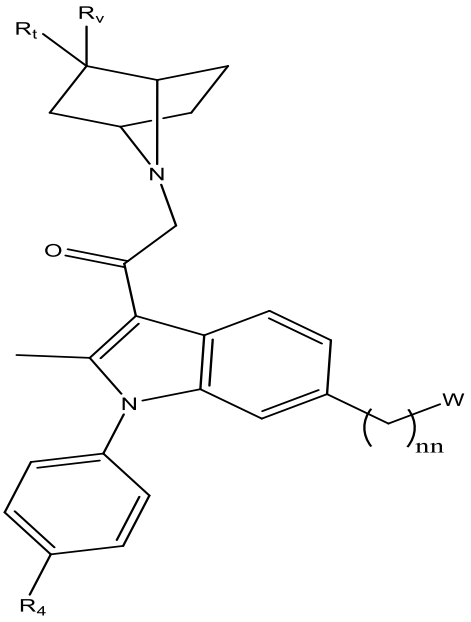
; em que cada um dos R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em modalidades adicionais, cada R_n, R_p e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, opcionalmente substituído, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, W é heterocíclico e V é C_1-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em modalidades adicionais, W é heterocíclico e V é C_2-C_6 alquileno ou C_2-C_6 alquenileno. Em ainda outras modalidades, W é heterocíclico e V é C_2-C_4 alquileno.

[00087] Deve ser entendido que as modalidades específicas aqui descritas podem ser tomadas em combinação com outras modalidades específicas aqui delineadas. Por exemplo, para compostos de Fórmula (Ia), Z

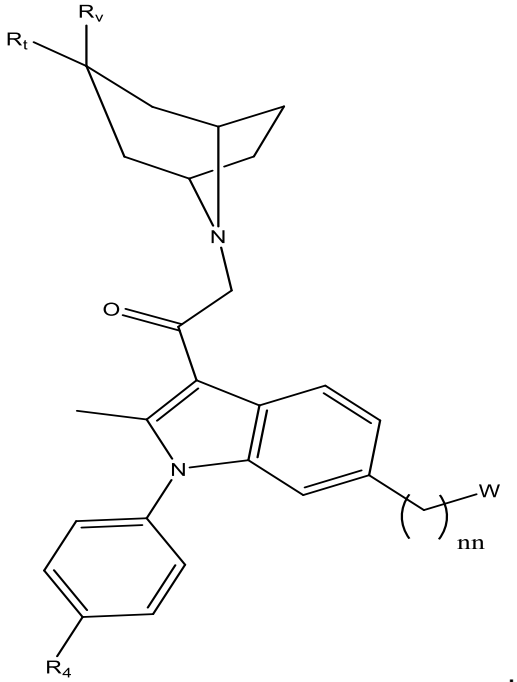
foi descrito como um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído em certas modalidades, E foi descrito como fenila opcionalmente substituída em algumas modalidades, e R_5 foi descrito como metila em algumas modalidades. É, assim, para ser entendido que a invenção abrange especificamente os compostos de Fórmula (Ia), em que Z é um N-heterocíclico opcionalmente substituído, 7 membros em ponte, E é fenila opcionalmente substituída, e R_5 é metila.

[00088] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (II), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que substituintes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, opcionalmente substituídos, R_{3d} e R_5 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclila e heteroarila.

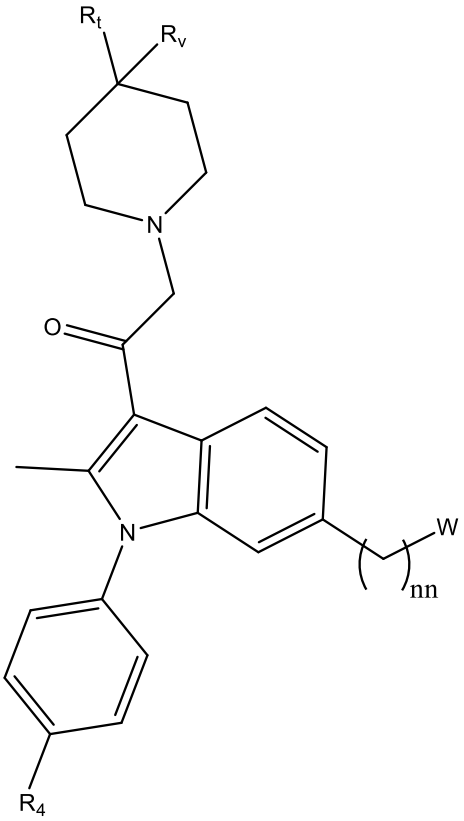
[00089] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) ou Fórmula (IIc):



(IIa)



(IIb)



,

(IIc)

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente, substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d;

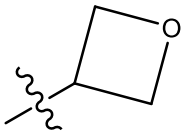
W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

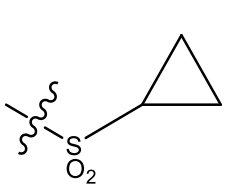
nn é 1, 2 ou 3; e

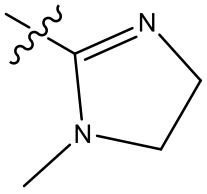
p é 0, 1 ou 2.

[00090] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) ou Fórmula (IIc), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_t e R_v são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, $-OCH_3$ e $-C(CH_3)_3$.

[00091] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) ou Fórmula (IIc), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_4 é cloro.

[00092] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) ou Fórmula (IIc), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que W é selecionado do grupo que consiste em $–SO_2CH_3$, -CN, 

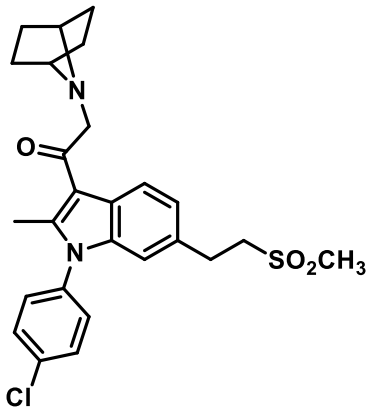
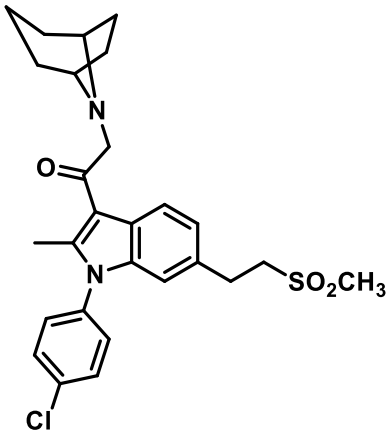
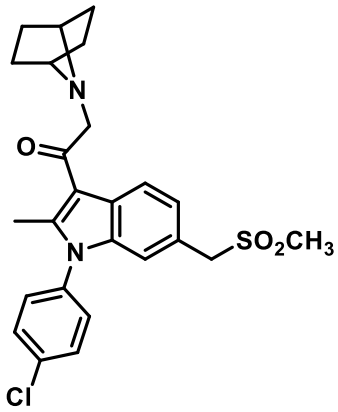
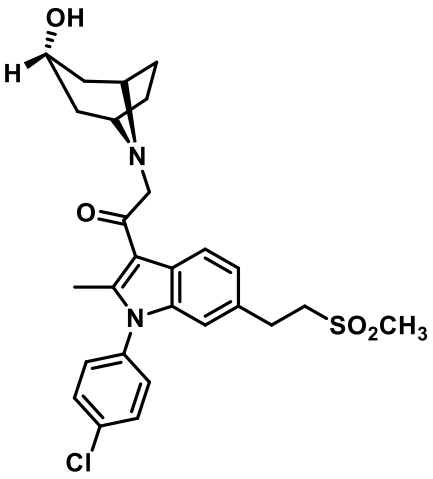
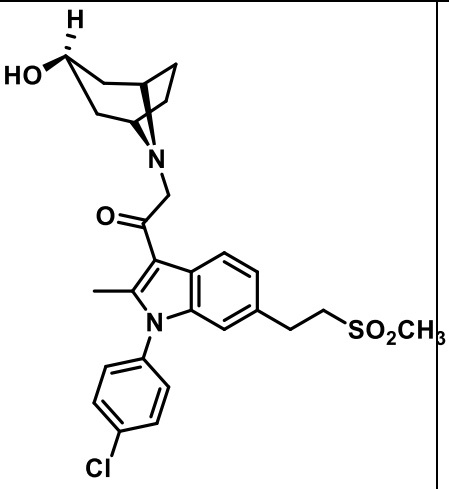
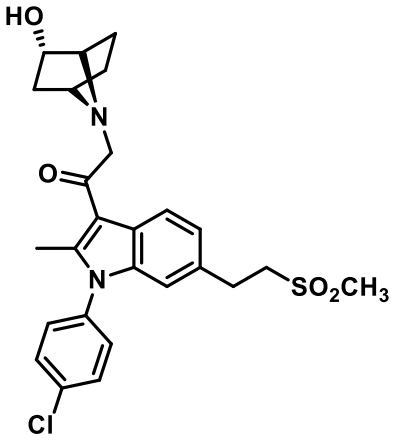
, 

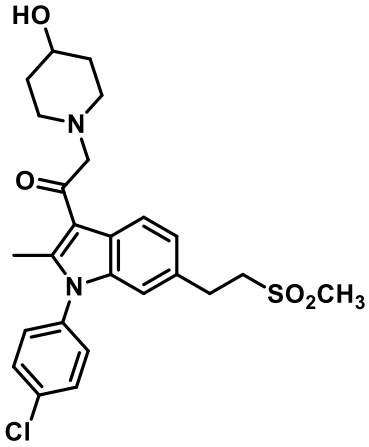
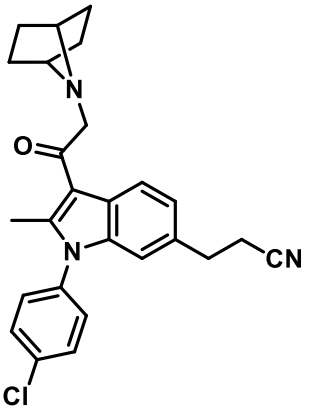
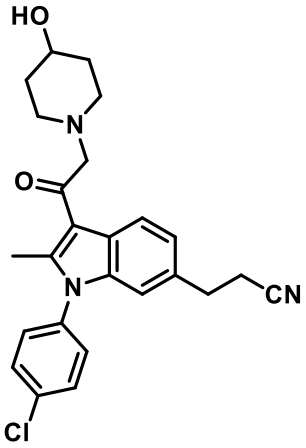
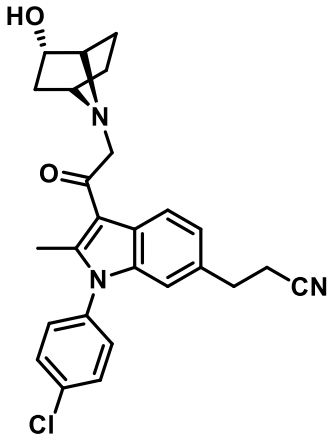
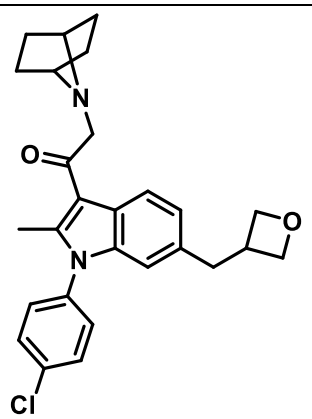
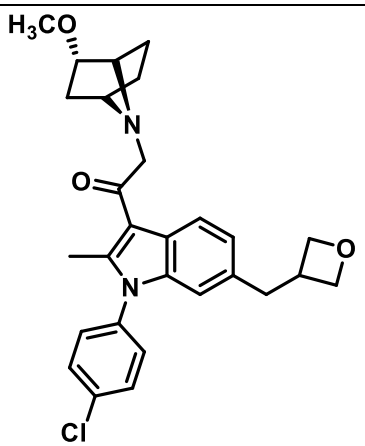
, e 

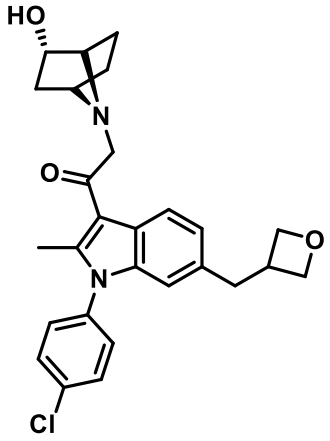
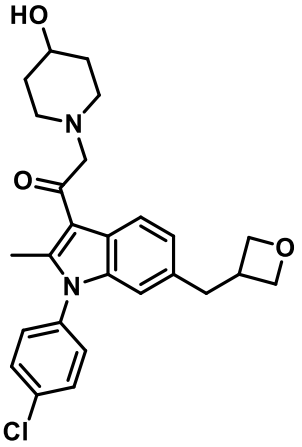
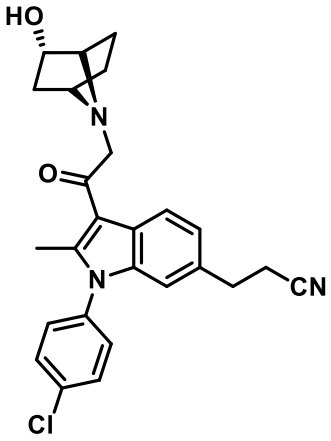
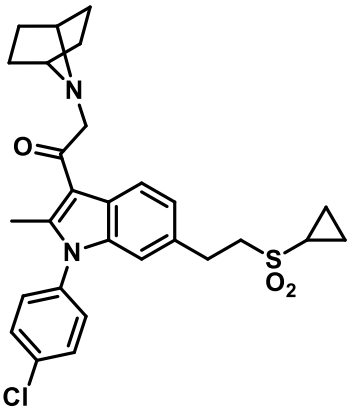
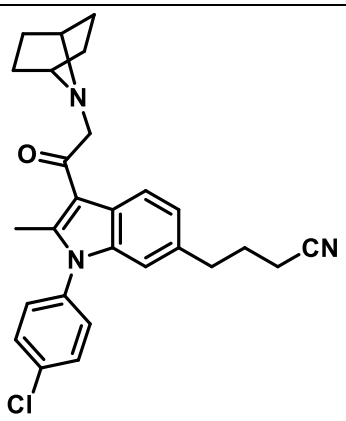
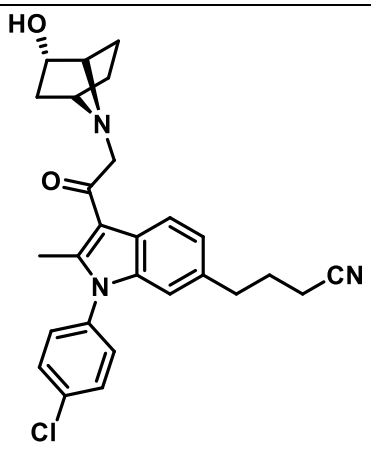
.

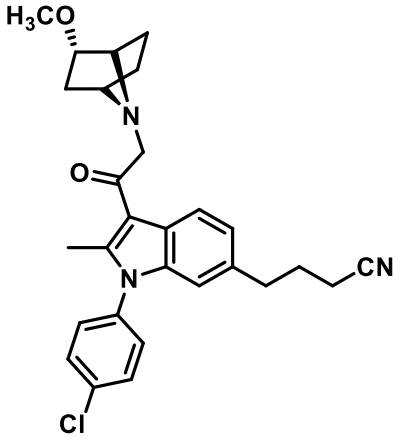
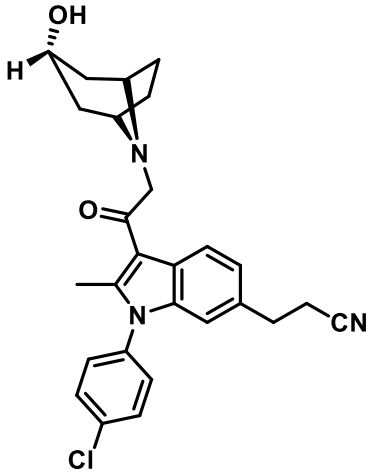
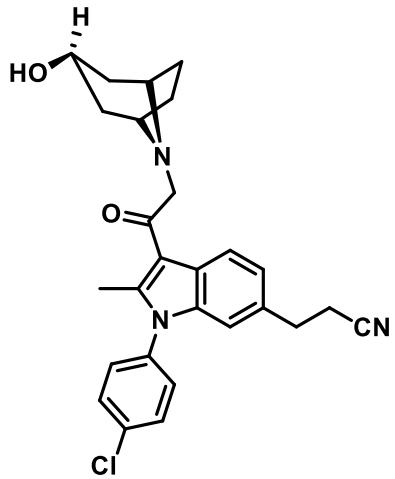
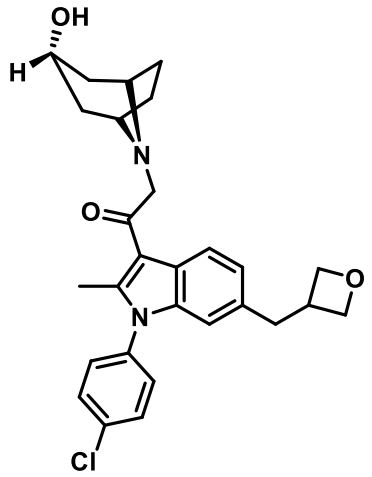
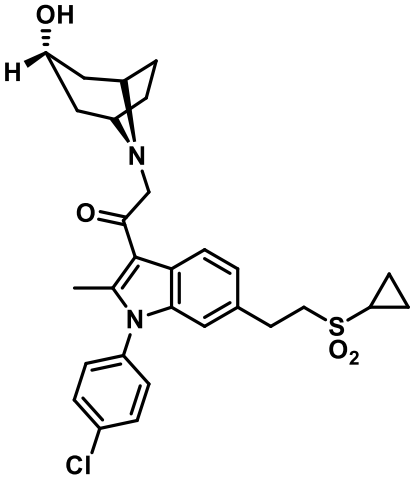
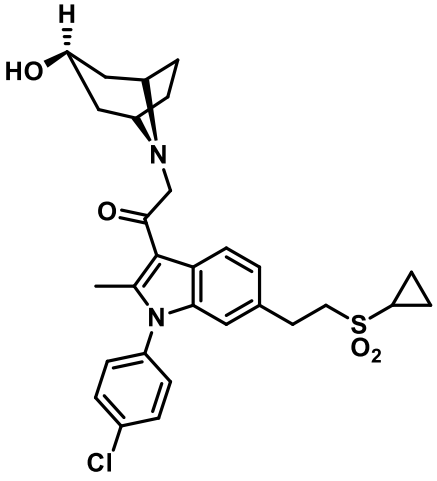
[00093] A presente invenção abrange adicionalmente os compostos mostrados abaixo na Tabela 2:

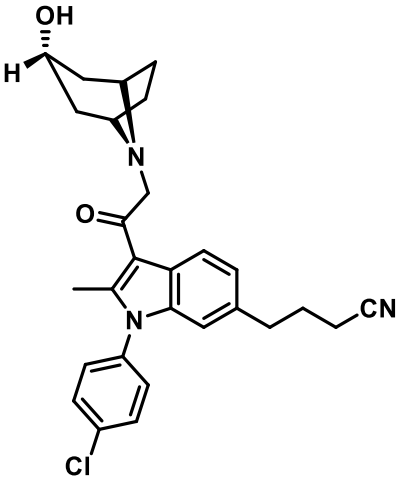
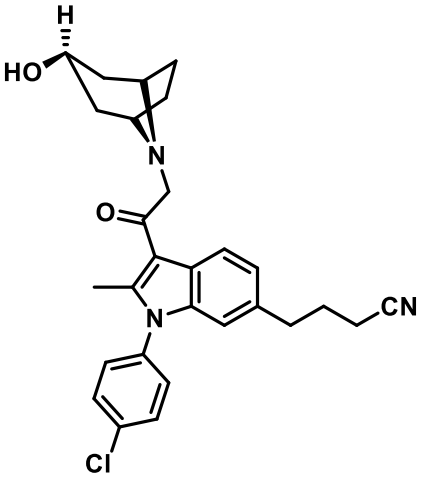
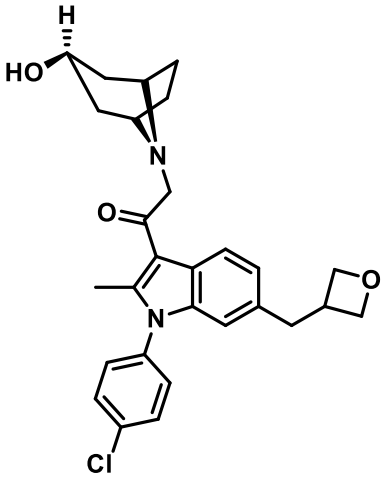
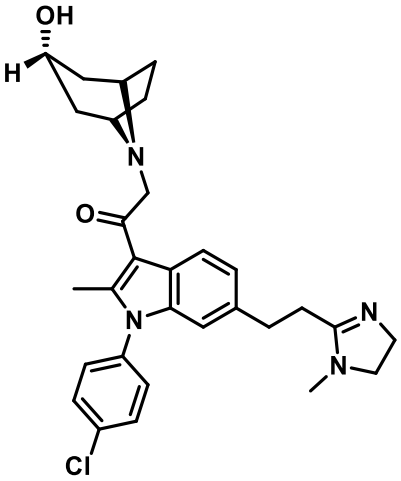
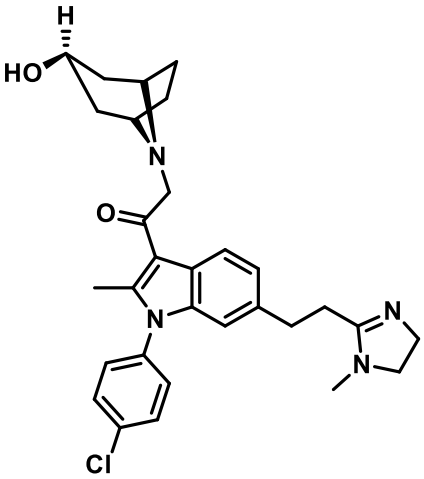
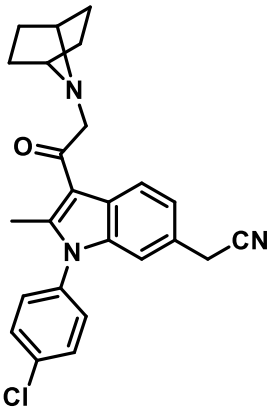
TABELA 2.

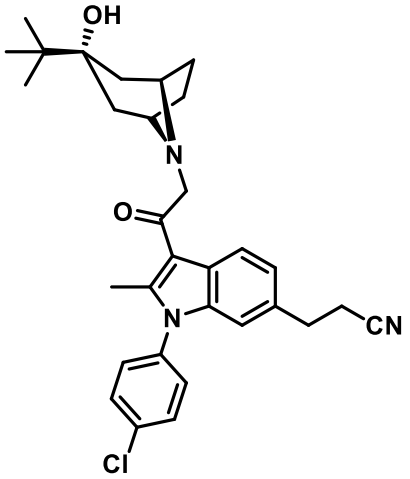
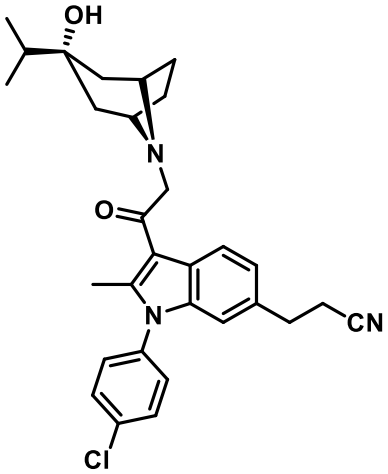
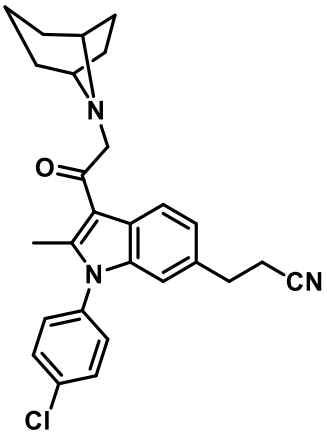
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
1A		**2A**	
3A		**4A**	
5A		**6A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
7A		**8A**	
9A		**10A**	
11A		**12A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
13A		**14A**	
15A		**16A**	
17A		**18A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
19A		**20A**	
21A		**22A**	
23A		**24A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
25A		**26A**	
27A		**28A**	
29A		**30A**	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
31A		**32A**	
33A			

MÉTODO DE PREPARAÇÃO

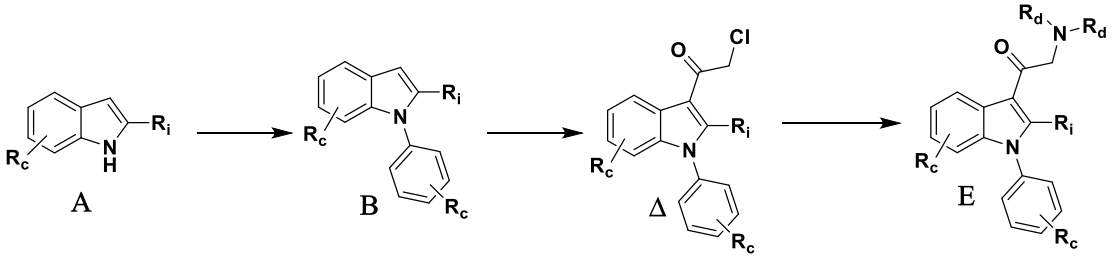
[00094] Em algumas modalidades, métodos que podem ser usados para a síntese dos compostos de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) ou os compostos de Fórmulas (II), (IIa), (IIb), ou (IIc) aqui descritos foram relatados na literatura, por exemplo em: 1) Zhu, L. et al. “Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides” *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8535; 2) Zhang, H. et al. “Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles” *J. Org. Chem.* **2005,** *70*, 5164; 3) Murakami, Y. et al. “Chemical confirmation of the structure of a mutagenic

aminophenylnorharman, 9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole: an authentic synthesis of 9-(4'-nitrophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole as its relay compound" *Heterocycles*, **2010**, *80*, 455; 4) Wang, L. et al. "Gold-Catalyzed Deacylative Cycloisomerization Reactions of 3-Acylindole/ynes: A New Approach for Carbazole Synthesis" *Org. Lett*. **2011**, *13*, 3786; 5) Golubeva, G. A. et al. "Electrophilic substitution in alkylated 2-aminoindoles" *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1985**, *7*, 946; 6) Sawada, Y. et al. "Eight-Membered Oxygen Hetercycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation" *Org. Lett*. **2004**, *6*, 2277; 7) Aubé, J. et al. "Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-) - Alloyohimbane " *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4879; 8) Antila, JC et al. "The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684; 9) Larock, RC et al. "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652; 10) Harcken, C. et al. "A general and efficient synthesis of azaindoles and diazaindoles" *Synlett.* **2005**, *20*, 3121; 10) Wei, Y. et al. "Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines: Indole Synthesis from Anilines and Ketones" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9098; 11) Kaila, N. et al. "Diazine Indole Acetic Acids as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Antagonists of Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed on Th2 Cells (CRTH2) for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases" *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 5088; 12) Carpita, A. et al. "Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts" *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 7169.

[00095] Vias sintéticas exemplares para a preparação de compostos de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) ou os compostos de Fórmulas (II),

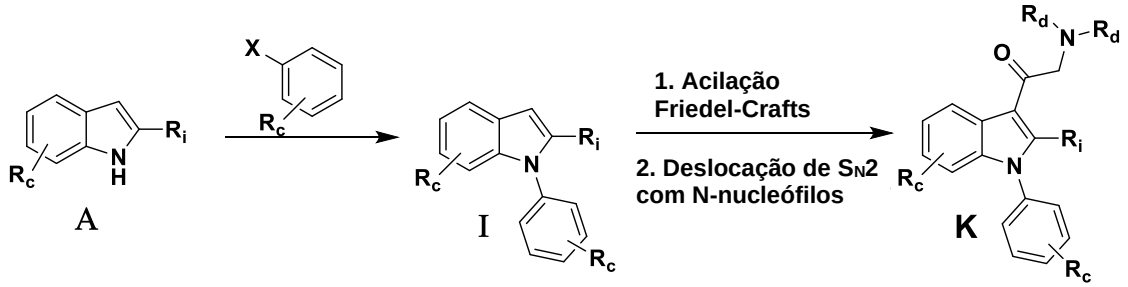
(IIa), (IIb) ou (IIc) da invenção são mostrados nos Esquemas I a III abaixo. Como será entendido pelo técnico no assunto, os diastereômeros podem ser separados da mistura de reação usando cromatografia em coluna.

ESQUEMA I



[00096] Uma arilação catalisada por cobre de indol substituído do tipo **A** com halobenzenos substituídos proporciona o intermediário **B** (Esquema I). [1,2] Além disso, a substituição nucleofílica-aromática de benzenos pobres em elétrons com indol **A** fornece o produto **B**. [3] Uma acilação de Friedel-Crafts com um cloreto de acila ou cloreto de cloroacetila, em conjunto com um ácido de Lewis à base de alumínio e/ou piridina, fornece os compostos **Δ**. [4,5] No intermediário **Δ,** o cloreto é facilmente deslocado com uma variedade de nucleófilos à base de N[7] e O[6], seguido em alguns casos por modificações adicionais, para fornecer compostos desejados do tipo **E**.

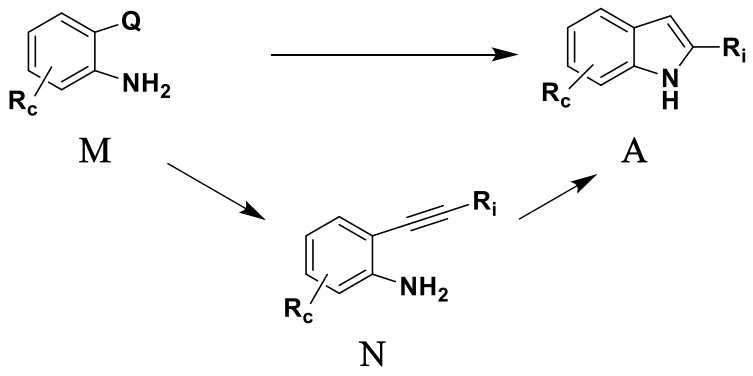
ESQUEMA II



[00097] Os indóis (**A**, Esquema II), quando tratados com compostos aril e heteroaril substituídos na presença de reagentes de cobre (I), fornecem os intermediários **I**. [8] Intermediários como **I** podem ser modificados adicionalmente por meio de processos análogos aos descritos acima (Esquema

1) para fornecer compostos do tipo **K**.

ESQUEMA III



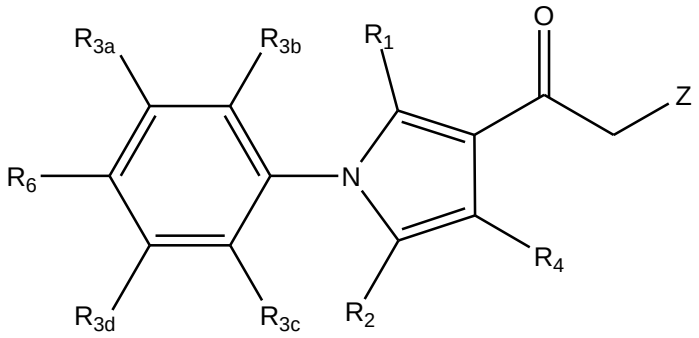
Q= Halogênio ou H

[00098] Indóis substituídos do tipo **A** (Esquema III) são preparados por meio de uma síntese de indol de Larock a partir de alcinos substituídos e anilinas halogenadas do tipo **M**. [9,10] Os compostos do tipo **A** também são preparados diretamente a partir dos compostos do tipo **M** por tratamento com cetonas, sais de cobre (II) e sais de paládio (II). [10] Alternativamente, os compostos do tipo **A** também são preparados passo a passo a partir de compostos do tipo **M** através de acoplamentos de Sonogoshira com alcinos terminais para fornecer compostos do tipo **N**, [11,12] que são então ciclizados por tratamento com uma base para compostos do tipo **A**. [12]

COMPOSTOS DE FÓRMULA (III)

[00099] Em algumas modalidades, a presente invenção abrange compostos de (III), ou sais, solvatos, clatratos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, composições farmacêuticas dos mesmos, métodos de uso dos mesmos no tratamento de condições associadas a uma disfunção na proteostase, métodos para intensificar a atividade do proteassoma e métodos para tratar câncer ou um tumor.

[000100] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (III):



(III);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e halo;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_6 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, halo, e CN; e

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

em que substituintes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_6 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a

partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[000101] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e halo. Em aspectos adicionais, R_1 é um C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída. Ainda

em modalidades adicionais, R_1 é metila ou etila. Ainda em outros aspectos, R_1 é metila.

[000102] Em certas modalidades, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que pelo menos dois de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são hidrogênios. Ainda em aspectos adicionais, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são, cada um, hidrogênios. Em ainda outros aspectos, R_{3a} e R_{3d} são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo, e R_{3b} e R_{3c} são, cada um, hidrogênios.

[000103] De acordo com aspectos ainda adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, e halo, em pelo menos dois de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são hidrogênios.

[000104] A invenção também engloba os compostos que têm a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em CN e halo. Em certos aspectos, R_6 é CN. Em certos aspectos adicionais, R_6 é halo. Ainda em aspectos adicionais, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio e R_6 é CN. Ainda em aspectos adicionais, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio e R_6 é halo. Em ainda outros aspectos, R_{3a}, e R_{3d} s, cada, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo; R_{3b} e R_{3c} são cada um hidrogênio; e R_6 é CN. Em aspectos adicionais, R_{3a}, e R_{3d} são, cada, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo; R_{3b} e R_{3c} são cada um hidrogênio; e R_6 é halo.

[000105] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula

(III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, e C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituído.

[000106] De acordo com aspectos ainda adicionais, R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alcenila opcionalmente substituída, e C_2-C_6 alquinila opcionalmente substituída.

[000107] Em outros aspectos, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, cada um opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$, $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{E1}$, tri(C_1-C_4 alquila) silila, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, e heteroarila com 4 a 12 membros, opcionalmente substituída;

em que cada R_{c1} e R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila com 4 a 12 membros opcionalmente substituída;

em que cada R_{d1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; ou dois grupos R_{d1}geminais são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído ou uma heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000108] Em outros aspectos, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alcenila ou C_2-C_6 alquinila, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$, $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{e1}$, tri(C_1-C_4 alquila) silila, heterociclo com 4 a 12 membros, e heteroarila com 4 a 12 membros, em que o C_3-C_{12} cicloalquila, o C_3-C_{12} cicloalcenila, o arila, o heterocíclico de 4 a 12 membros e o heteroarila de 4 a 12 membros são cada um opcionalmente substituído com um ou mais R';

cada R_{c1} e R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12}, cicloalcenila, heterocíclico de 4 a 12 membros, arila e

heteroarila de 4 a 12 membros; em que a C_1-C_{10} alquila, a C_2-C_{10} alcenila, e a C_2-C_{10} alquinila são cada um opcionalmente substituído com um ou mais R", e o C_3-C_{12} cicloalquila, a C_3-C_{12} cicloalcenila, o heterocíclico de 4 a 12 membros, o arila e a heteroarila de 4 a 12 membros são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais R'; e

cada R_{d1} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_1-C_{10} alcoxi, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, heterocíclico de 4 a 12 membros, arila, e heteroarila de 4 a 12 membros; ou dois grupos R_{d1} geminais são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico de 4 a 12 membros ou uma heteroarila de 4 a 12 membros; em que o C_1-C_{10} alquila, a C_2-C_{10} alcenila, a C_2-C_{10} alquinila, e o C_1-C_{10} alcoxi são cada um opcionalmente substituído com um ou mais R"; e a C_3-C_{12}cicloalquila, a C_3-C_{12}cicloalcenila, o heterocíclico de 4 a 12 membros, o arila e o heteroarila de 4 a 12 membros são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais R'; e

cada n é 0, 1 ou 2;

em que cada R' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 halogenoalquila, CN, halo e oxo; e

em que cada R" é selecionado do grupo que consiste em CN e halo.

[000109] Em ainda aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alcenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente

substituído, CN, e tri (C_1-C_4alquila)sililа,

em que R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; em certos aspectos, R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-$C_{12,}$ cicloalcenila, heterocíclico de 4 a 12 membros, arila e heteroarila de 4 a 12 membros; em que o C_1-C_{10} alquila, os C_2-C_{10} alcenila, e o C_2-C_{10} alquinila são cada um opcionalmente substituída com um ou mais R", e a C_3-C_{12} cicloalquila, a C_3-C_{12} cicloalcenila, o heterocíclico de 4 a 12 membros, o arila e o heteroarila de 4 a 12 membros são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais R'; e em que R'e R" são cada um conforme definido acima.

[000110] Em ainda um aspecto adicional, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alcenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, halo OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1,}$ heteroarila de 4 a 12 membros, arila, heterociclo com 4 a 12 membros, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) sililа, em que o C_3-C_{12} cicloalquila, o C_3-C_{12} cicloalcenila, heteroarila de 4 a 12 membros, a arila e os de 4 a 12 membros são, cada um, opcionalmente substituídos com um ou mais R'; e em que R_{c1} e R_{e1} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais R"; e em que R' e R" são, cada um, conforme definido acima.

[000111] Em um outro aspecto, R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em:

Halo;

SH;

S-C_1-C_4 alquila;

$S(O)_2H$;

$S(O)_2$-C_1-C_4 alquila;

C_3-C_6cicloalquila, opcionalmente substituído com um ou mais R';

Heterocíclico de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais R' (por exemplo, heterocíclico de 4 a 6 membros contendo pelo menos um átomo de oxigênio no anel, opcionalmente substituído por um ou mais R'; exemplos mais específicos incluem tetra-hidropiranila, opcionalmente substituída com um ou mais R'; oxetanila, opcionalmente substituída com um ou mais R'; e furanila, opcionalmente substituída com um ou mais R';

CN;

OH;

O-C_1-C_4 alquila, em que o C_1-C_4 alquila está opcionalmente substituído com um ou mais R";

NH_2;

Heteroarila de 4 a 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais R' (por exemplo, heteroarila de 4 a 6 membros contendo pelo menos um átomo de nitrogênio do anel, opcionalmente substituído por um ou mais R'; exemplos mais específicos incluem imidazolila, opcionalmente substituída com um ou mais R'; pirazolila, opcionalmente substituído com um ou mais R'; e tiazolila, opcionalmente substituído com um ou mais R'); e

tri(C_1-C_4 alquila) silila;

em que R' e R" são, cada um, conforme definido acima.

[000112] Ainda em um aspecto adicional, R_2 é selecionado do grupo que consiste em C_3-C_{12}cicloalquila ou C_3-C_{12}cicloalcenila, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) silila;

em que R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e n é como definido acima.

[000113] Em um outro aspecto, R_2 é C_3-C_{12} cicloalquila ou C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_2- C_{10} alquinila, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros, heterocíclico de 4 a 12 membros, arila, CN e tri(C_1-C_4 alquila) silila; em que o C_1-C_{10} alquila, os C_2-C_{10} alcenila, e o C_2-C_{10} alquinila são cada um opcionalmente substituído com um ou mais R", e em que o heteroarila com 4 a 12 membros, o arila e o heterocíclico de 4 a 12 membros é cada um opcionalmente substituído com um ou mais R'; e em que R_{e1} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais R"; e em que R' e R" são cada um conforme definido acima.

[000114] Em outras modalidades, R_2 é C_3-C_{12} cicloalquila ou C_3-C_{12}

cicloalcenila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de halo e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais R".

[000115] Em aspectos ainda adicionais, R_2 é uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída.

[000116] Em ainda outros aspectos, R_2 é um C_3-C_6 cicloalquila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila com 4 a 12 membros opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) silila;

em que R_{e1} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e n é como definido acima.

[000117] Em um outro aspecto, R_2 é C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alquenila, C_2-C_{10} alquinila, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros, heterociclo de 4 a 12 membros, arila, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) silila; em que o C_1-C_{10} alquila, a C_2-C_{10} alcenila e a C_2-C_{10} alquinila são cada um opcionalmente substituído com um ou mais R", e em que o heteroarila com 4 a 12 membros, o arila e o heterocíclico de 4 a 12 membros é cada um opcionalmente substituído com um

ou mais R'; e em que R_{e1} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais R"; e em que R' e R"são cada um conforme definido acima.

[000118] Em outras modalidades, R_2 é C_3-C_6 cicloalquila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais R".

[000119] Em aspectos adicionais, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 8 membros, opcionalmente substituída. Em aspectos adicionais, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila opcionalmente substituída e tiazolila opcionalmente substituída. De acordo com aspectos ainda adicionais, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e tiazolila substituídas, em que o fenila e tiazolila são cada um opcionalmente substituído com um ou mais grupos R'.

[000120] Em ainda modalidades adicionais, R_2 é C_1-C_6 haloalquila, halo ou CN.

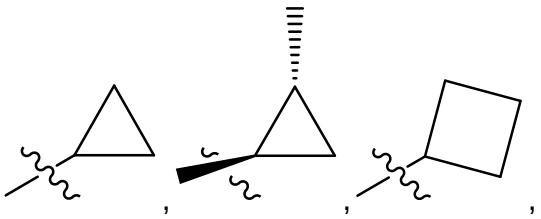
[000121] Em outros aspectos, R_1 é metila e R_2 é C_1-C_6 alquila. Em certos aspectos, R_1 é metila e R_2 é metila.

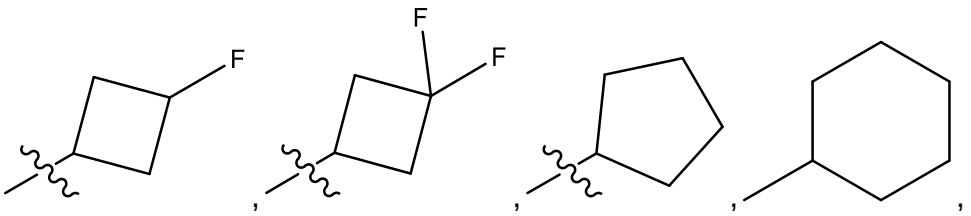
[000122] Ainda em aspectos adicionais, R_1 é metila e R_2 é um C_1-C_6 haloalquila, halo ou CN.

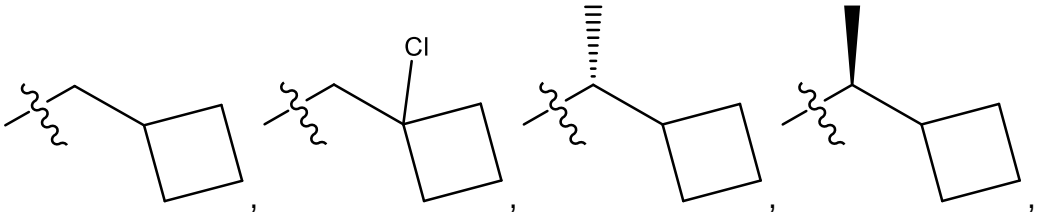
[000123] Em modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, $Si(R_c)_3$, heterociclila e heteroarila.

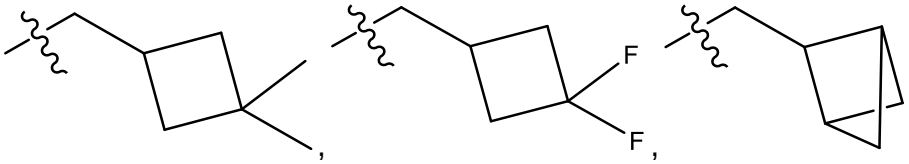
[000124] Em certas modalidades, o composto tem a Fórmula (III),

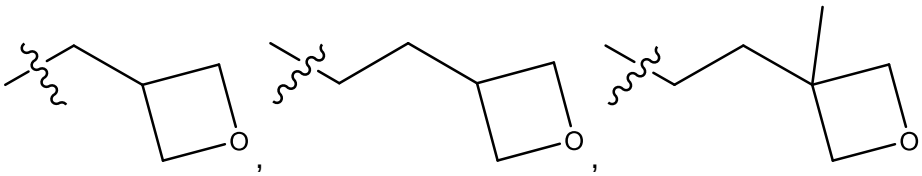
ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$,

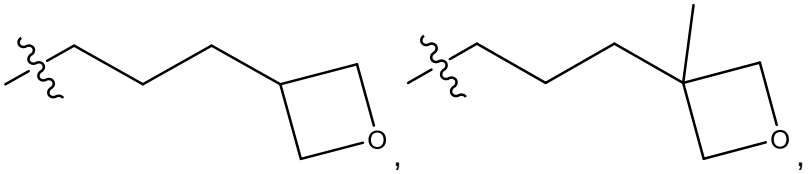


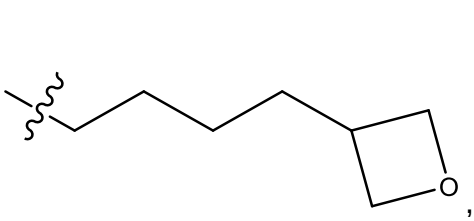
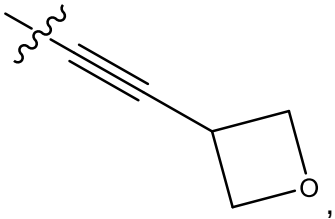
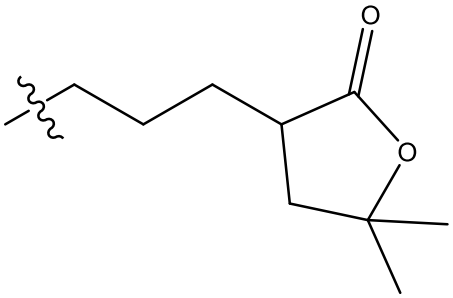
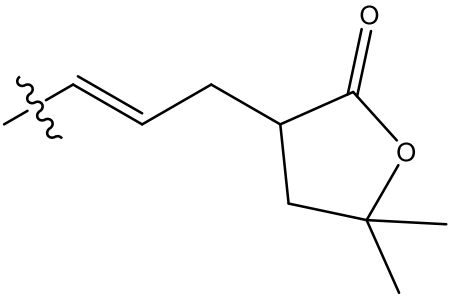
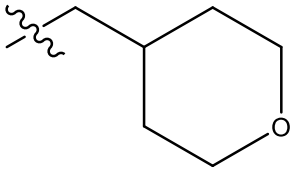
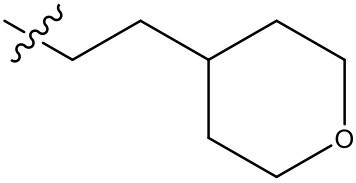
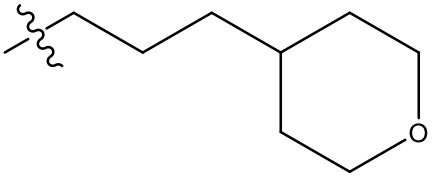
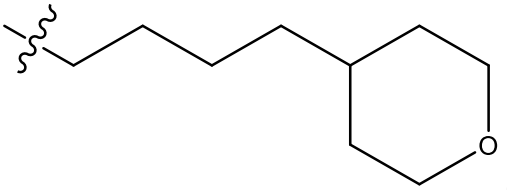
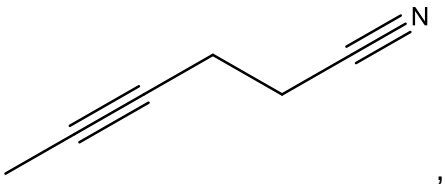
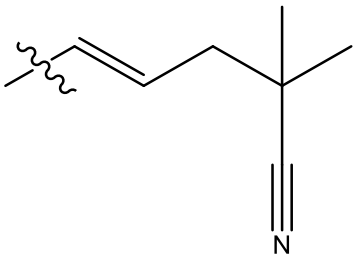
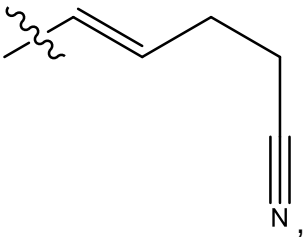
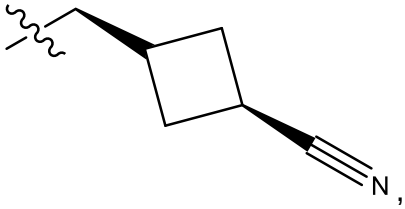
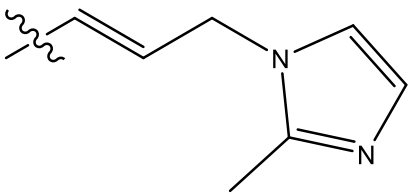
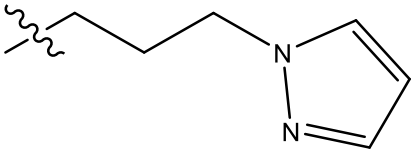
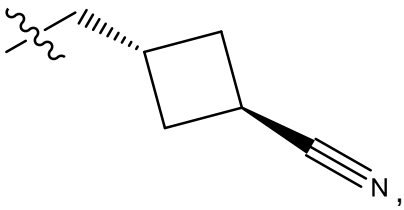
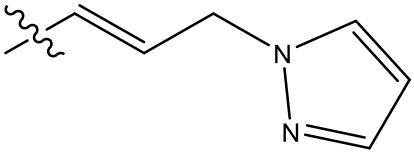


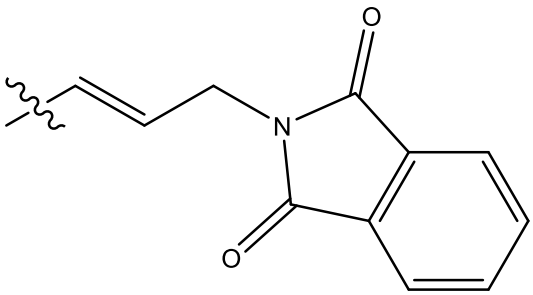
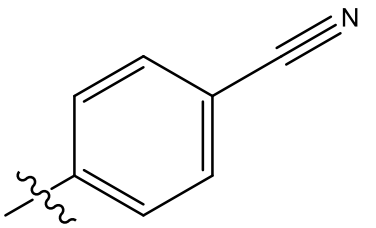
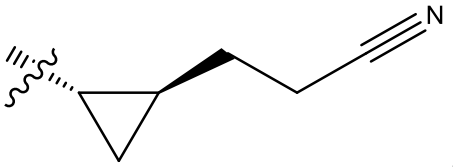
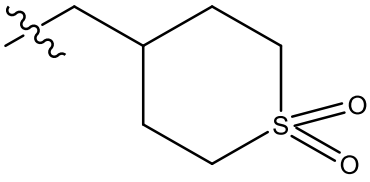
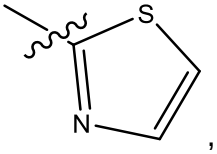
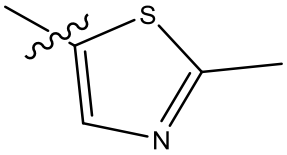
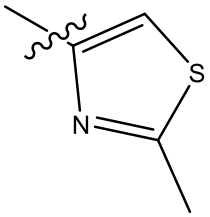
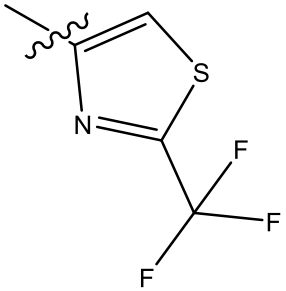
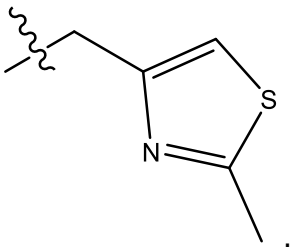









,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,
e

.

[000125] Em certas modalidades, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila, halo, e CN. Ainda em aspectos adicionais, R_4 é hidrogênio. Em outros aspectos, R_4 é halo. Ainda em aspectos adicionais, R_1 é metila e R_4 é hidrogênio. Ainda em aspectos adicionais, R_1 é metila e R_4 é halo. Em algumas modalidades, R_4 é metila ou etila. Em outros aspectos, R_4 é C_1-C_4 haloalquila. Em modalidades adicionais, R_4 é CN. Em modalidades adicionais, R_4 é –Cl, -F, -Br, -CN, metila, etila, $-CF_3$, ou $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$. Em modalidades adicionais, R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

metila, cloro e CN.

[000126] Em certos aspectos, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. Em ainda um aspecto adicional, Z é um de 6 a 10 membros em ponte N-heterocíclico, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituído, halo, N_3, OR_{c2}, $NR_{d2}R_{d2}$, $C(O)OR_{e2}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e2}$, $C(O)C(O)R_{e2}$, $C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $N(R_{d2})(COOR_{e2})$, $NR_dC(O)C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $OC(O)OR_{e2}$, $(C=NR_{d2})R_{e2}$, $OC(O)R_e$, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída;

cada R_{c2} e R_{e2} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

cada R_{d2} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída,

heteroarila de 4 a 12 membros; ou dois grupos R_d geminais são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído ou uma heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída;

e cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[000127] Em ainda modalidades adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2}, e $C(O)OR_{e2}$. Em ainda aspectos adicionais, Z é uma ponte de N-heteroclico de 6 a 10 membros, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 e C_1-C_4 alquila substituída com OH ou OCH_3. Em aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, OH e haloalquila. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte não substituído com 6 a 10 membros.

[000128] Em algumas modalidades, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 9 membros opcionalmente substituído. De acordo com aspectos ainda adicionais, o composto tem a Fórmula (III), em que Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9-membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2}, e $C(O)OR_{e2}$. Em ainda

aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9 membros, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 e C_1-C_4 alquila substituído com OH ou OCH_3. Em aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9-membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, OH e haloalquila. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 9 membros não substituído.

[000129] Em modalidades adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído.

[000130] Em ainda aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 e C_1-C_4 alquila substituído com OH ou OCH_3. Em aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, OH e haloalquila.

[000131] Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte não substituído com 6 a 8 membros.

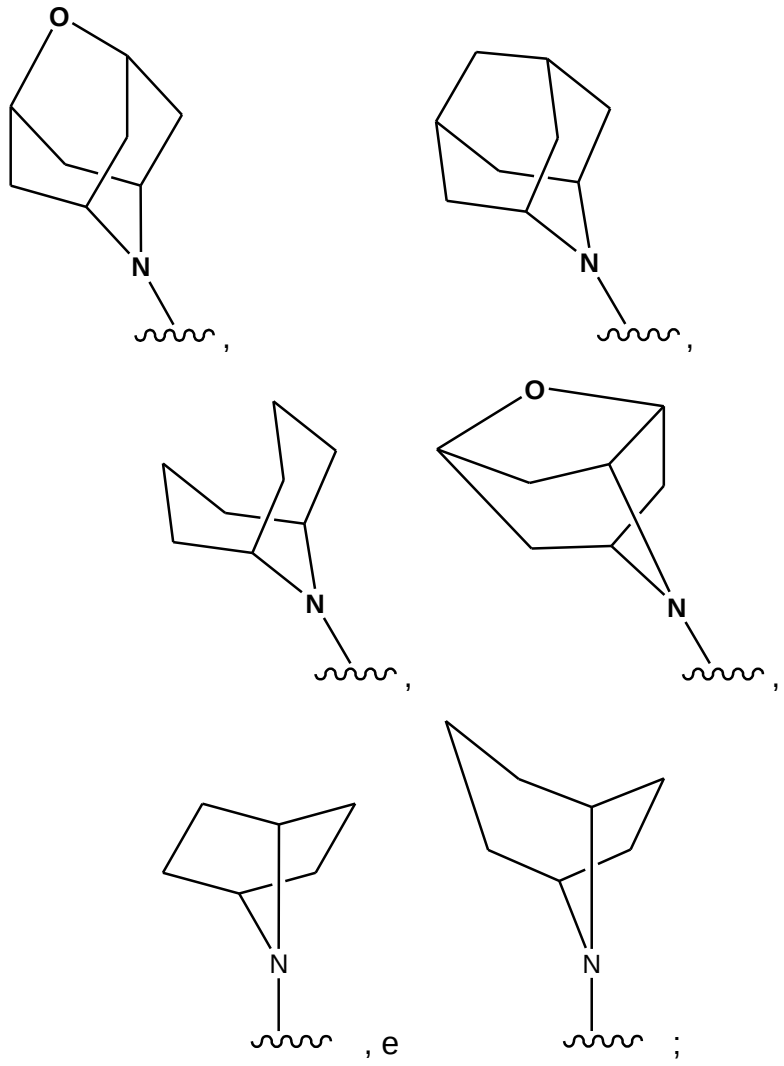
[000132] Em outros aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído. Em outro aspecto, Z é um N-

heterocíclico em ponte de 8 membros opcionalmente substituído.

[000133] Em certas outras modalidades, Z é um N-heterocíclico em ponte com 9 membros. Além disso, Z é um heterocíclico em ponte de 9 membros, em que o N-heterocíclico em ponte inclui um átomo de oxigênio no anel.

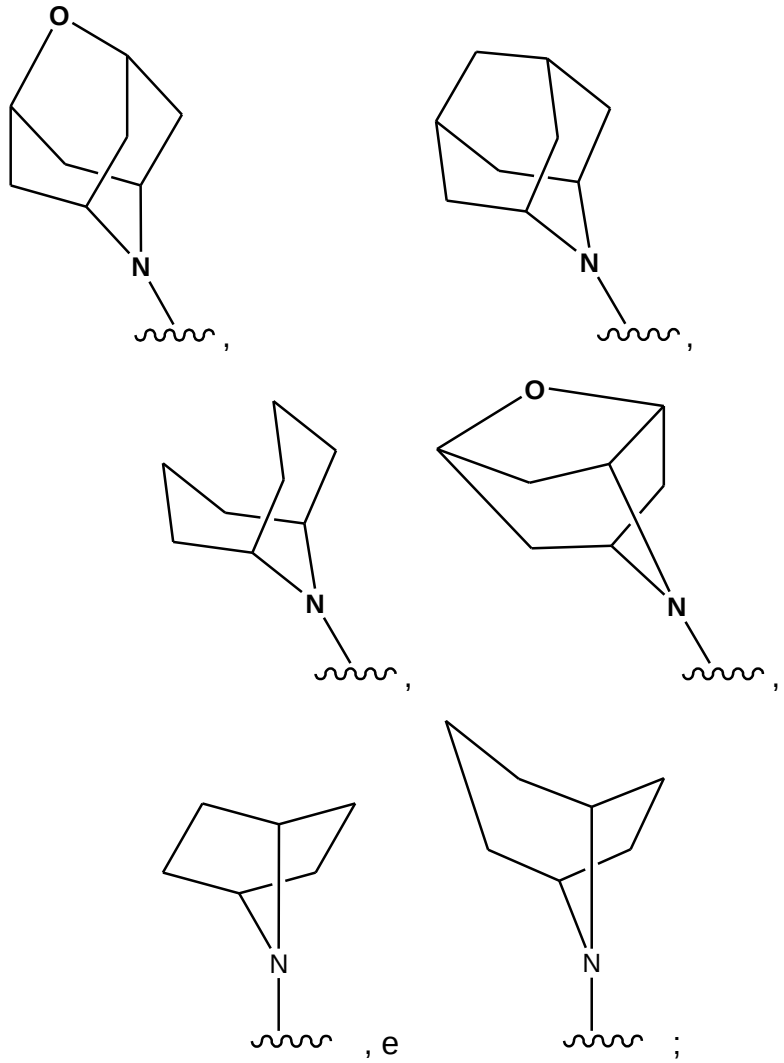
[000134] Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 10 membros. Em outros aspectos, Z é um heterocíclico em ponte de 10 membros, em que o N-heterocíclico em ponte inclui um átomo de oxigênio no anel.

[000135] Em certas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em:



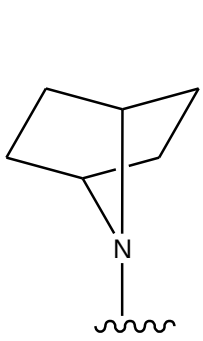
cada opcionalmente substituído.

[000136] Em outros aspectos, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:

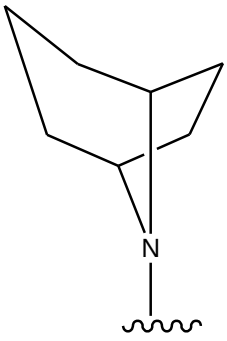


opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$. Ainda em aspectos adicionais, os um ou mais substituintes são selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3, e C_1-C_4 alquila substituída com OH ou OCH. Em aspectos adicionais, os um ou mais substituintes são selecionados independentemente de entre opcionalmente substituída, C_1-C_4 alquila, OH e haloalquila.

[000137] Em certos aspectos, Z é selecionado do grupo que consiste em:

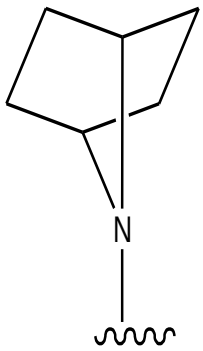


e

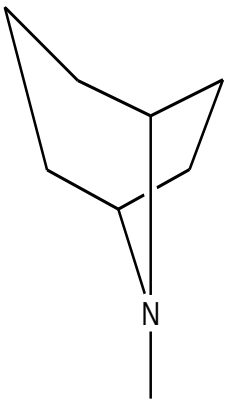


; cada opcionalmente substituído.

[000138] Em ainda aspectos adicionais, Z é selecionado do grupo que consiste em:

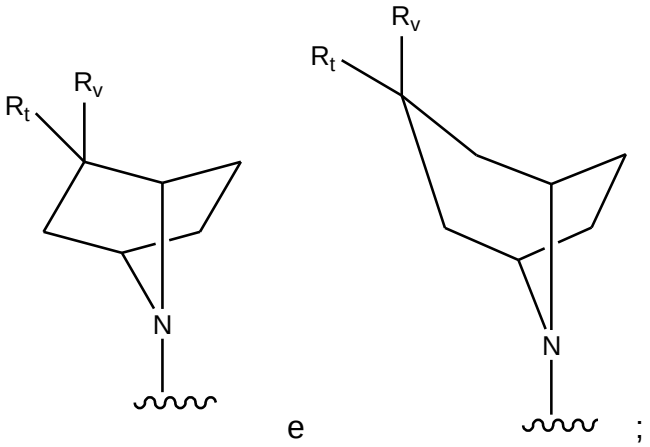


e



; cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2}, $C(O)OR_{e2;}$ em que R_{c2} e R_{e2} são, cada um, conforme definido acima. Ainda em aspectos adicionais, os um ou mais substituintes são selecionados independentemente de C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3, e C_1-C_4 alquila substituída com OH ou OCH. Em aspectos adicionais, os um ou mais substituintes são selecionados independentemente de entre opcionalmente substituída, C_1-C_4 alquila, OH e haloalquila.

[000139] Ainda em modalidades adicionais, Z é selecionado a partir do grupo que consiste em:



;

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$ em certos aspectos, R_t é C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída; e

cada R_{c2} e R_{e2} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila com 4 a 12 membros opcionalmente substituída.

[000140] Em algumas modalidades, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída e OR_{c2}. Em aspectos adicionais, R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3, e C_1-C_4 alquila substituído com OH ou OCH_3. Em aspectos adicionais,R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3, e

C_1-C_4 alquila substituído com OH ou OCH_3; e R_v é hidrogênio. De acordo com aspectos ainda adicionais, o símbolo R_t é OH. Em ainda outros aspectos, R_t é OH e R_v é hidrogênio.

[000141] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto com a Fórmula (III) em que Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é halo; e R_6 é CN. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_6 é CN; e R_4 é flúor. Em aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é halo; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio. Em ainda aspectos adicionais, Z é um N-heterocíclico em ponte com 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é flúor; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio. Em outros aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte de 7 membros ou 8 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é halo; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio. Em outros aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte de 7 membros ou 8 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é flúor; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio. Em certos aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte com 7 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é halo; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio. Em certos aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte com 7 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é flúor; R_6 é CN e R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um hidrogênio.

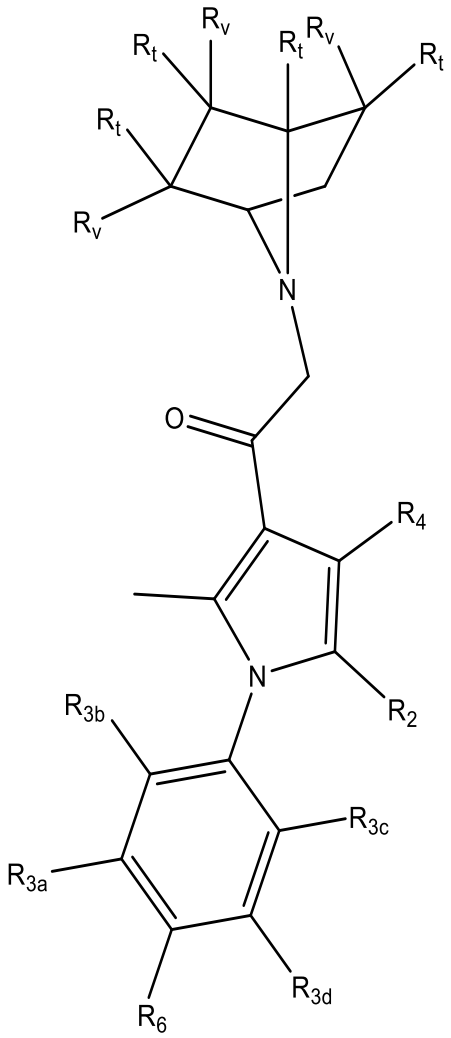
[000142] Em ainda aspectos adicionais, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_2 é metila; R_4 é hidrogênio; e R_6 é CN.

[000143] Em outros aspectos, o composto tem a Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Z é um N-heterocíclico em ponte opcionalmente substituído, com 6 a 10 membros; R_1 é metila; R_4 é hidrogênio; R_6 é CN; e R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alcenila, e C_2-C_6 alquinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, halo, OR_c, $S(O)_nR_e$, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) silila. Em outros aspectos, Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 é metila; R_4 é hidrogênio; R_6 é CN; e R_2 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros, arila, heterocíclico de 4 a 12 membros, CN, e tri(C_1-C_4 alquila) silila, em que o C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, heteroarila de 4 a 12 membros, arila e 4 a 12 membros são cada um opcionalmente substituídos com um ou mais R'; e em que R_{c1} e R_{e1} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais R”; e em que R' e R” são cada um conforme definido acima.

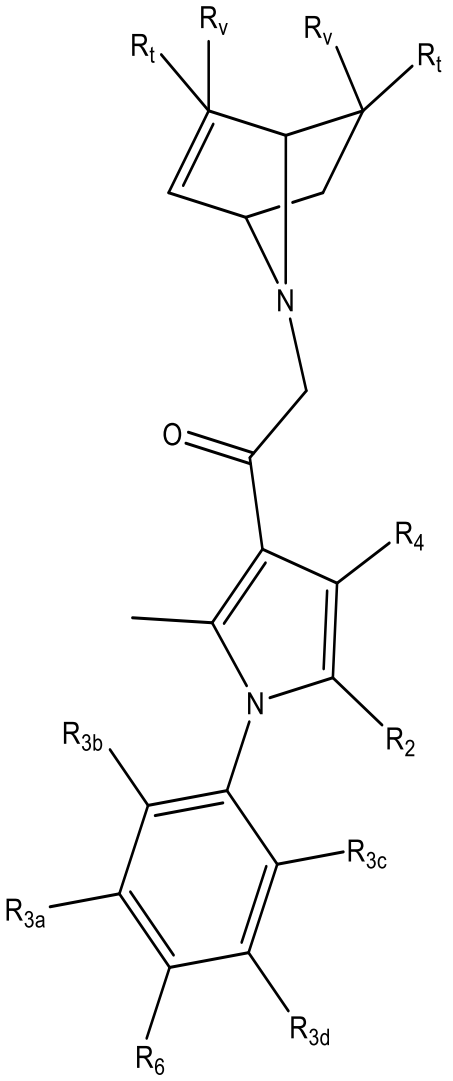
[000144] Deve ser entendido que as modalidades específicas aqui descritas podem ser tomadas em combinação com outras modalidades específicas aqui delineadas. Por exemplo, Z é descrito como um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído em certas modalidades, R_4 é descrito como halo em algumas modalidades e R_1 é descrito

como metila em algumas modalidades. Deve-se, portanto, entender que a invenção abrange especificamente compostos da Fórmula (III), ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que Z é um N-heterocíclico em ponte opcionalmente substituído de 7 membros, R4 é halo, e R_1 é metila.

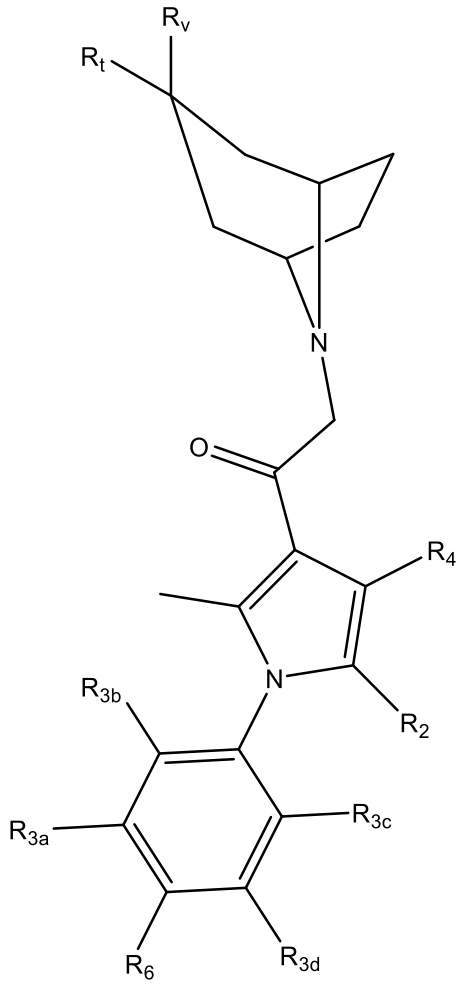
[000145] Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a um composto tendo a Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId) ou Fórmula (IIIe):



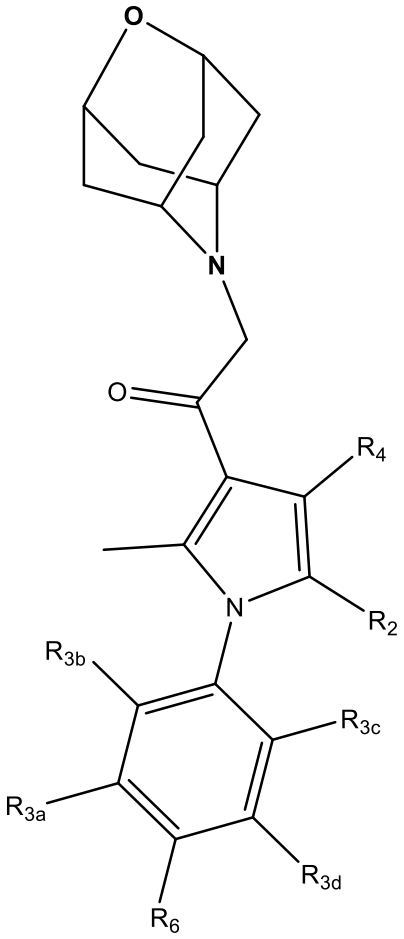
(IIIa)



(IIIb)

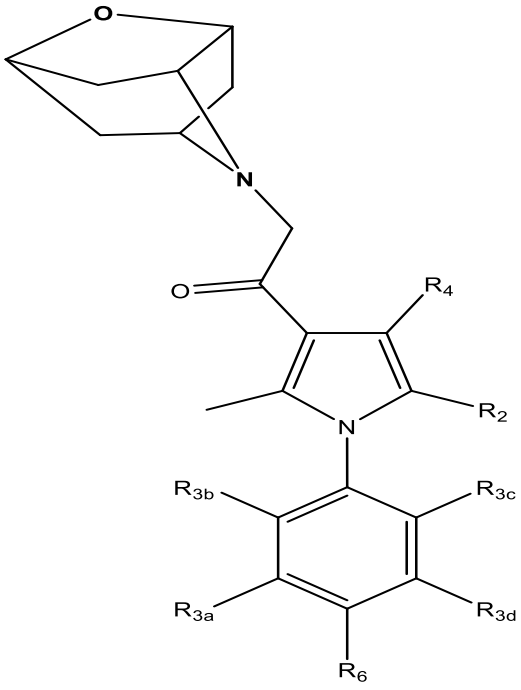

Rv
Rt
N
O
R4
N
R2
R3b
R3a
R3c
R6
R3d

,


O
N
O
R4
N
R2
R3b
R3c
R3a
R3d
R6

(IIIc)

(IIId)


O
N
O
R4
R2
N
R3b
R3c
R3a
R3d
R6

(IIIe);

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2}, $C(O)OR_{e2}$, ou quaisquer dois de R_t em conjunto formar um heterocíclico de 5 membros ou de 6 membros;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída; e

cada R_{c2} e R_{e2} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membro opcionalmente substituída;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

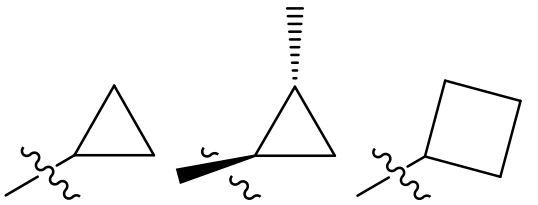
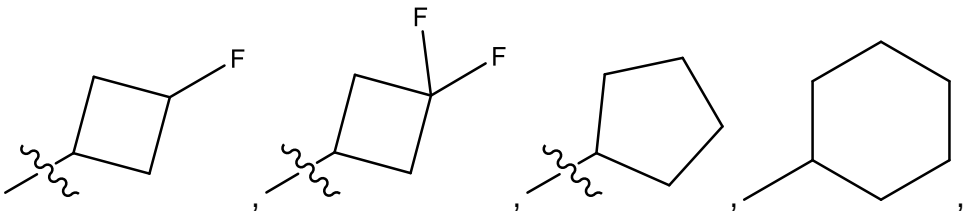
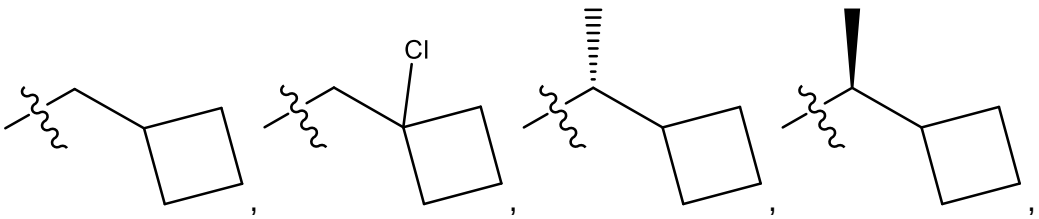
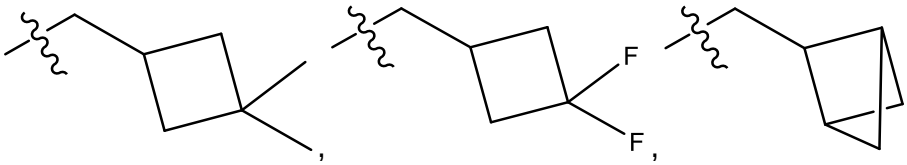
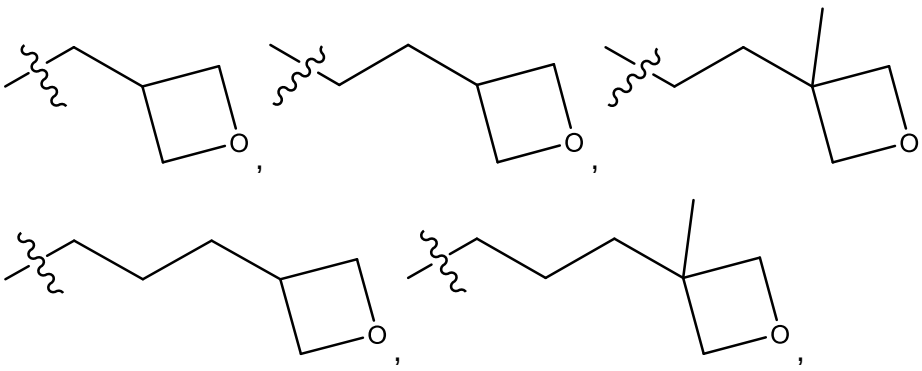
R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um independentemente hidrogênio ou flúor;

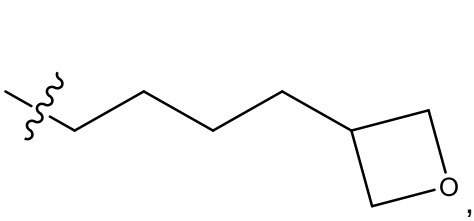
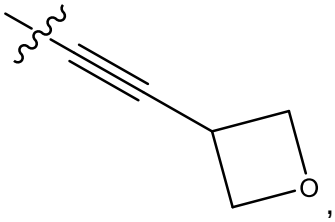
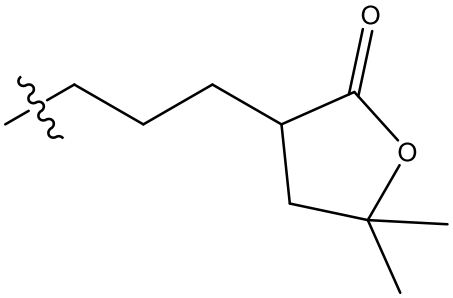
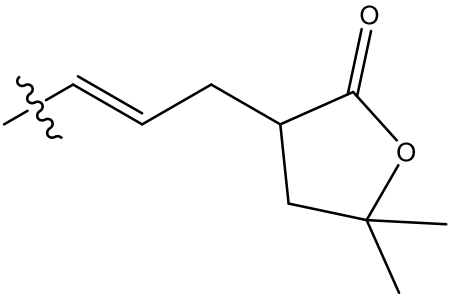
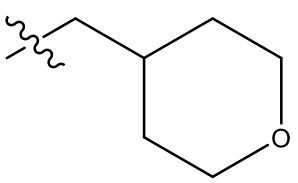
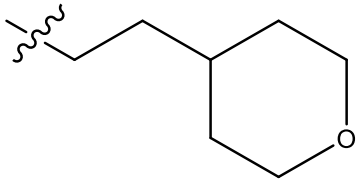
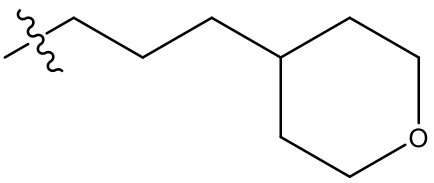
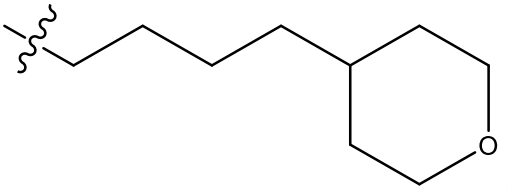
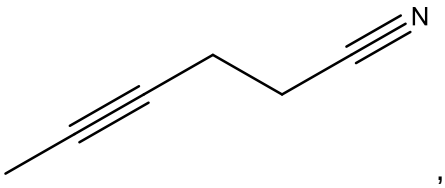
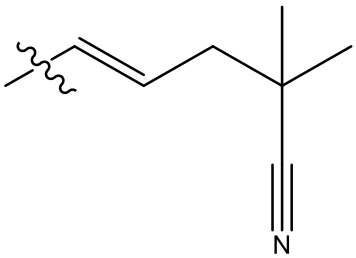
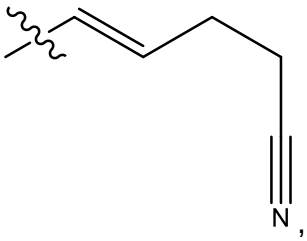
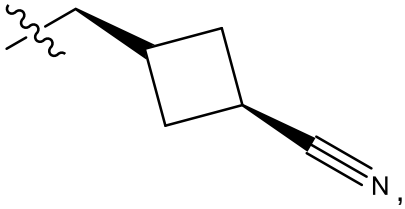
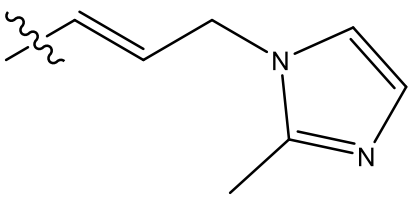
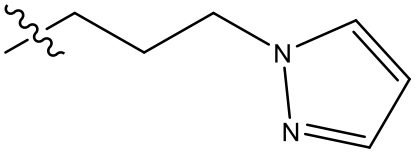
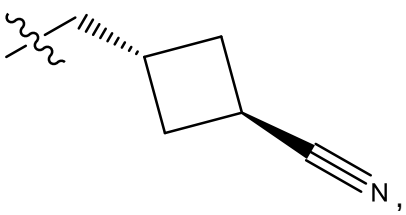
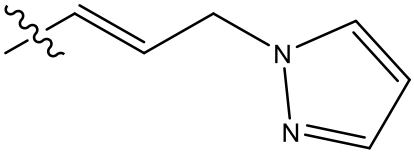
R_4 é –H, –Cl, -F, -Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, ou $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$; e

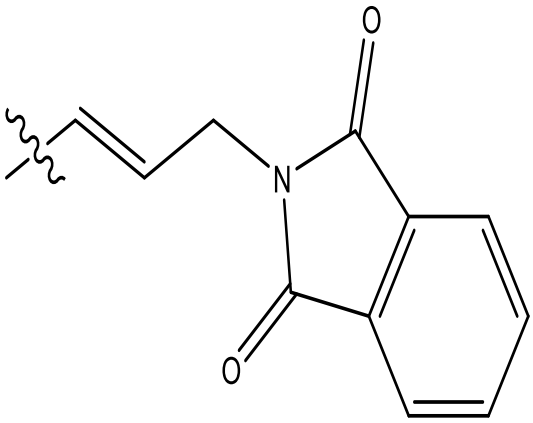
R_6 é CN ou Cl.

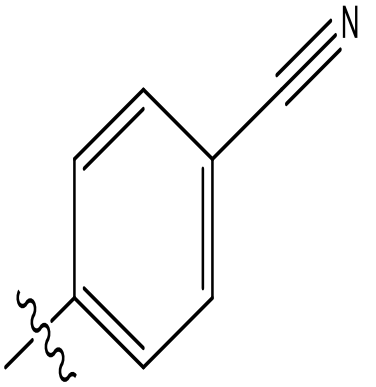
[000146] Em algumas modalidades, R_t e R_v são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

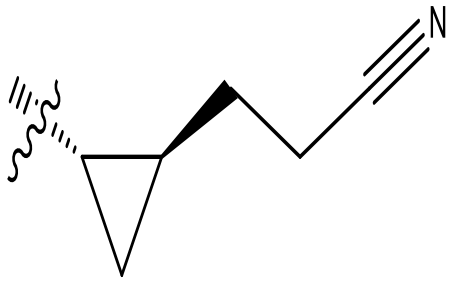
hidroxil, -CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -$CH(CH_3)OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, COOH, -OCH_3, -OCF_3, -$C(CH_3)_3$, e -$C(CF_3)_3$, ou quaisquer um dos dois de R_t em conjunto formam -CH_2OCH_2- ou -CH_2CH_2O–.

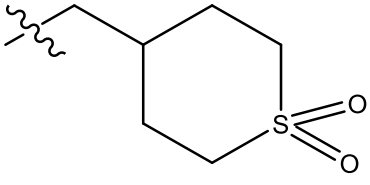
[000147] Em algumas modalidades, R_2 é selecionado do grupo que consiste em -Cl, -Br, –CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –$CH(CH_3)CH_2CH_3$, –$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CH_2CF_3, -CN, -$CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, –$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, –$CH_2CH_2CH_2OCF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, –$CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, –CH=$CHCH_2NH_2$, –CH=$CHCH_2SO_2CH_3$, -$CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_2CN$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, -$CH_2OCH_2CH_2CN$, , , , , , .

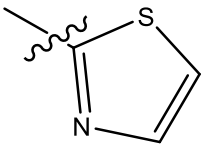

















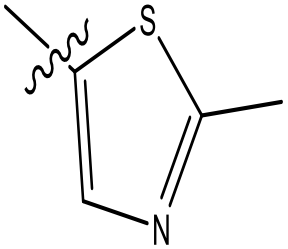


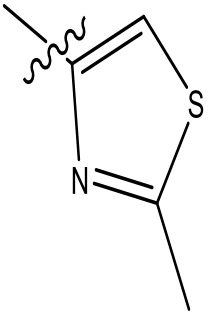
,


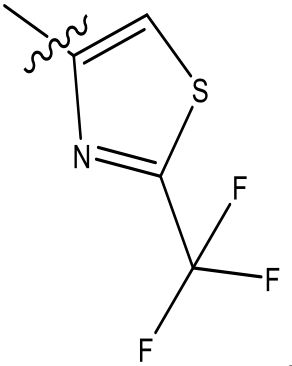
,


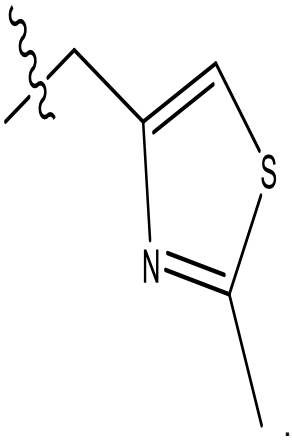
,


,


,


,


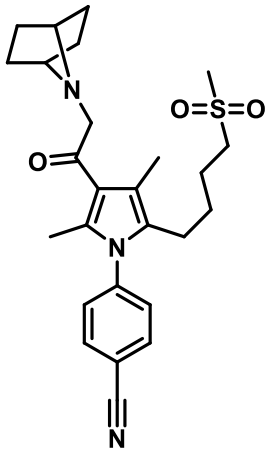
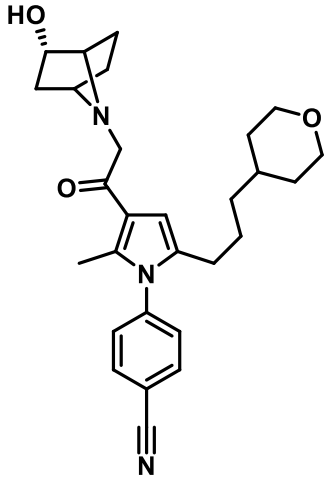
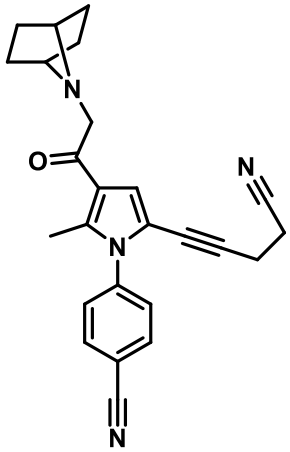
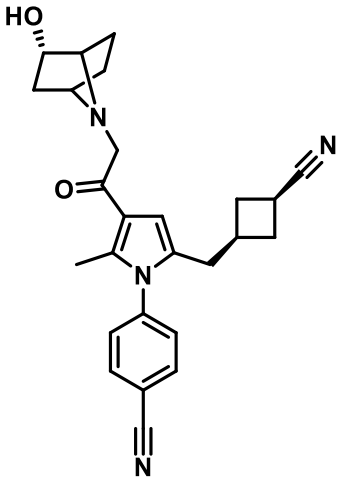
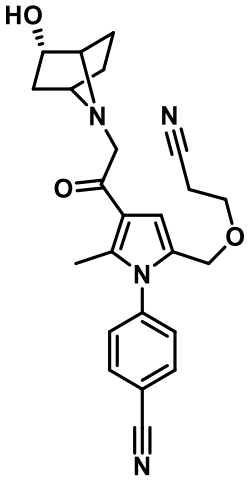
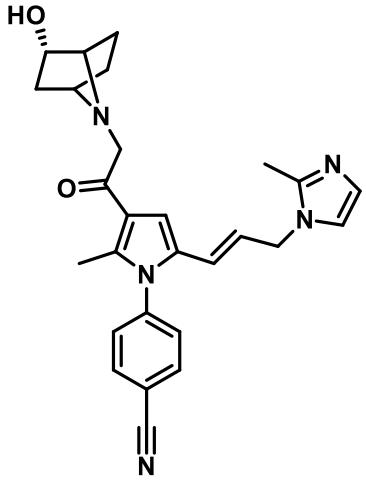
,


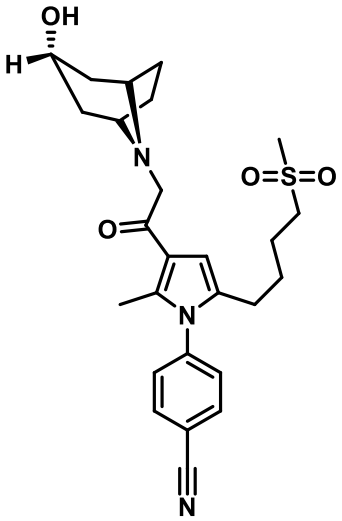
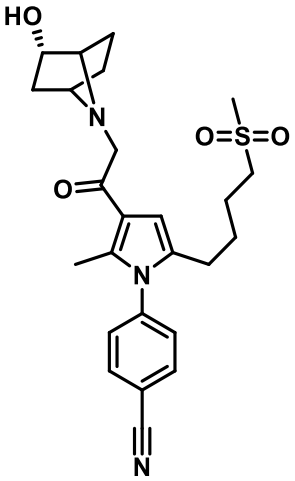
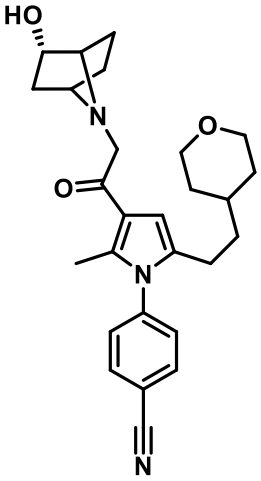
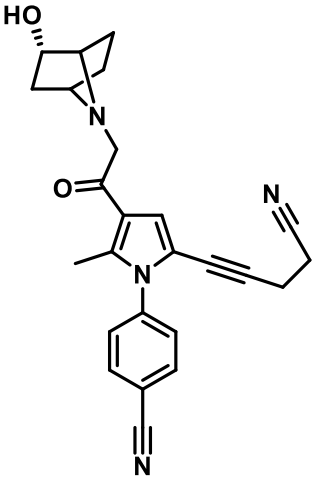
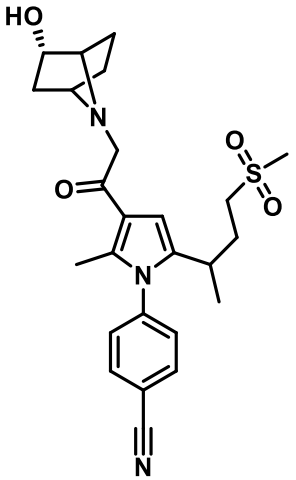
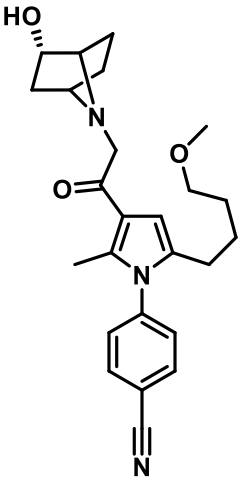
, e


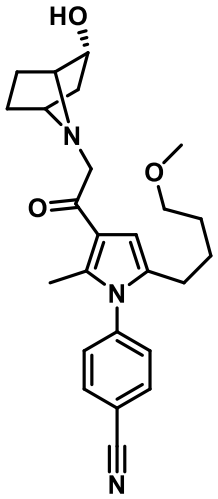
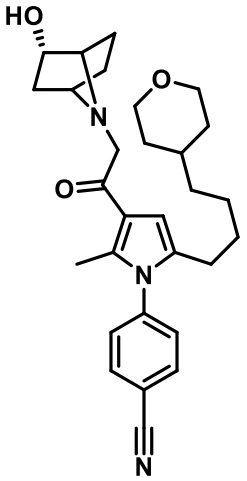
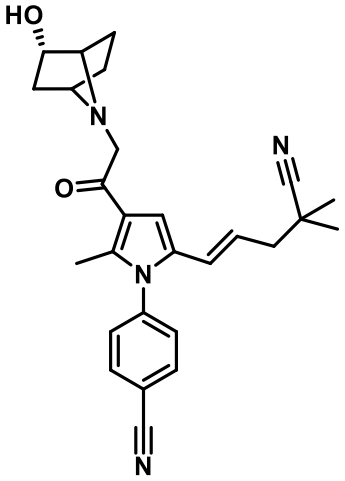
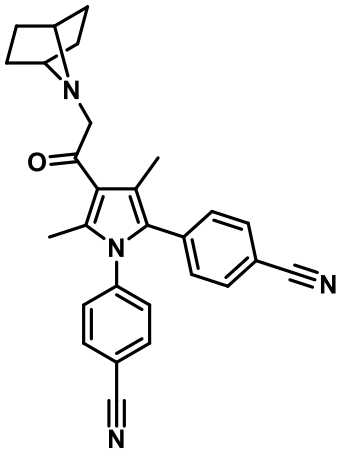
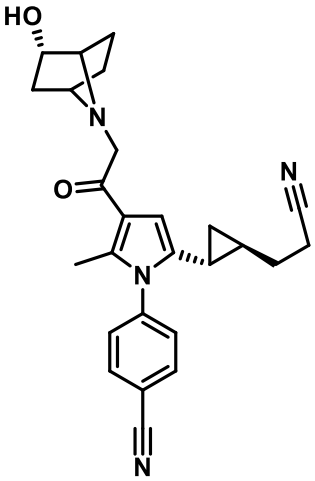
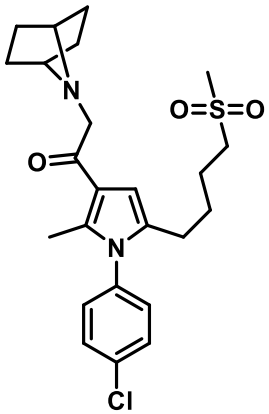
.

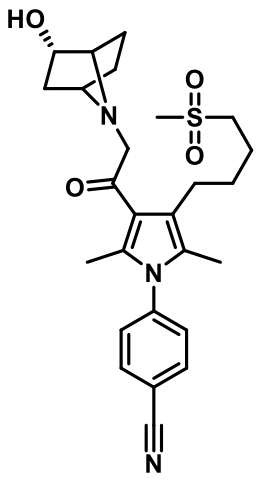
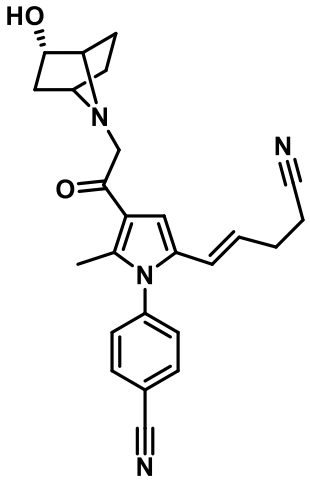
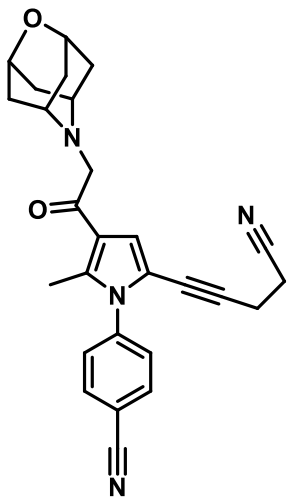
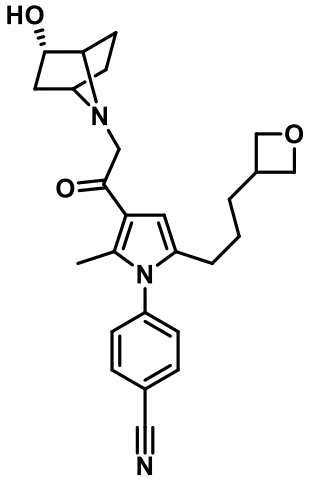
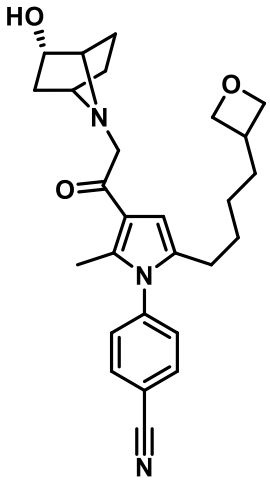
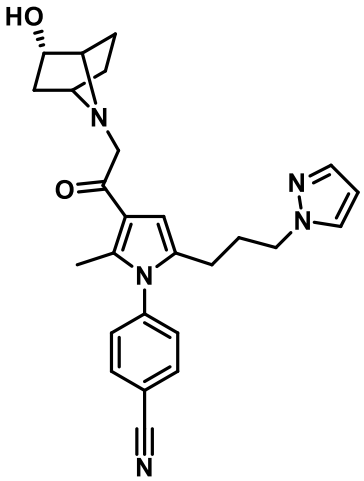
[000148] Exemplos não limitativos de compostos de Fórmula (III) são mostrados abaixo na Tabela 3:

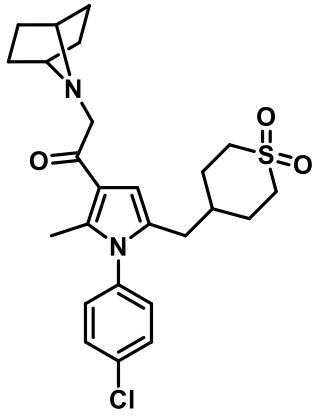
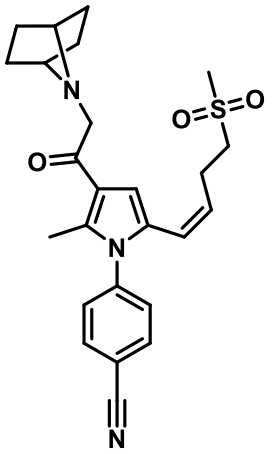
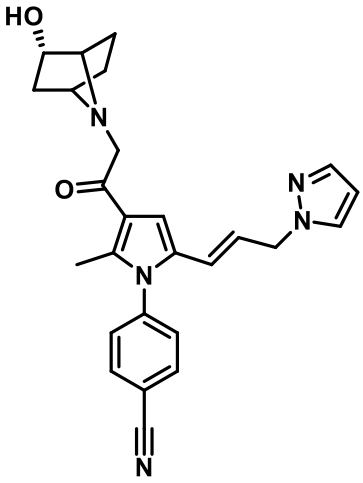
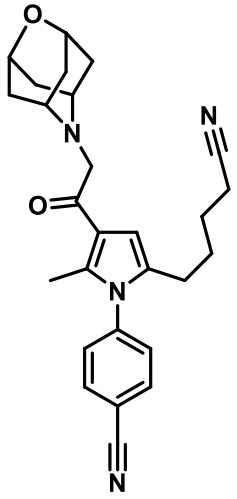
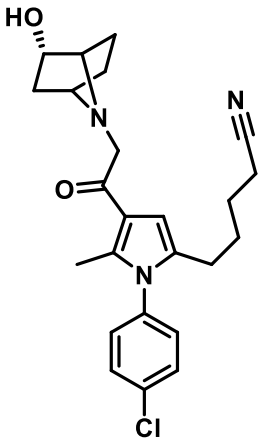
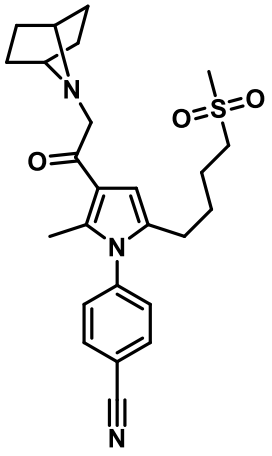
TABELA 3.

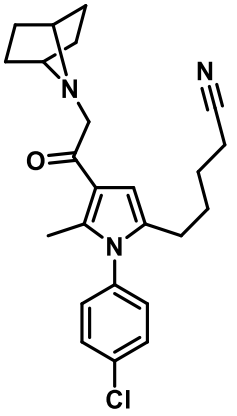
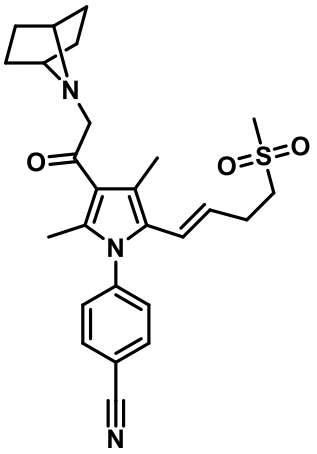
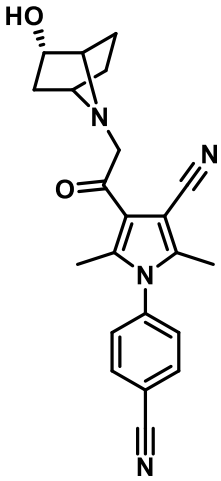
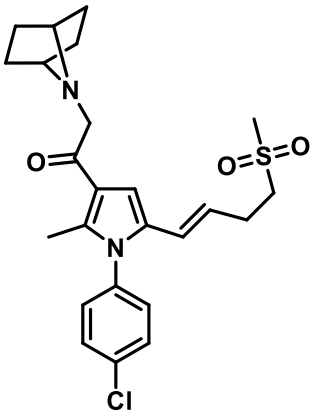
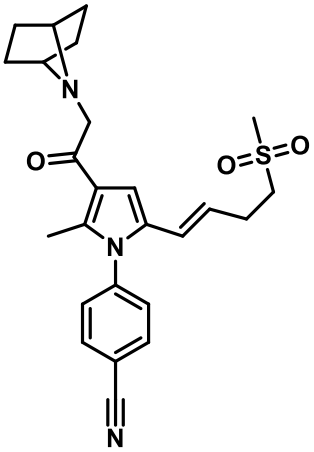
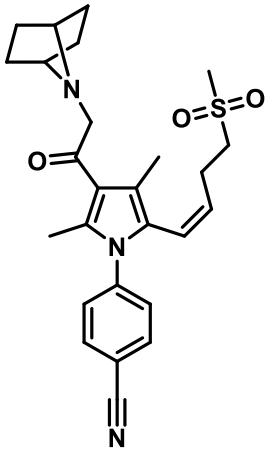
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	

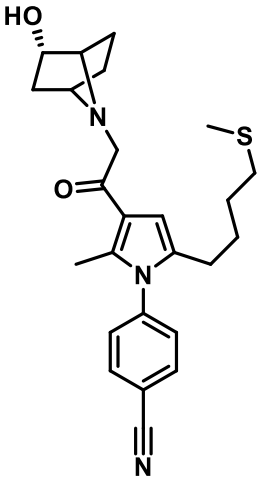
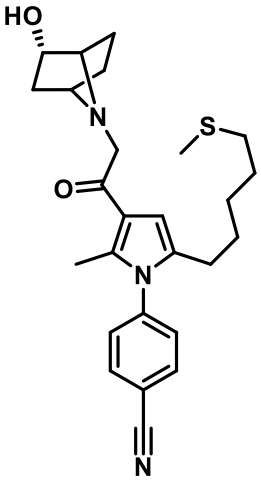
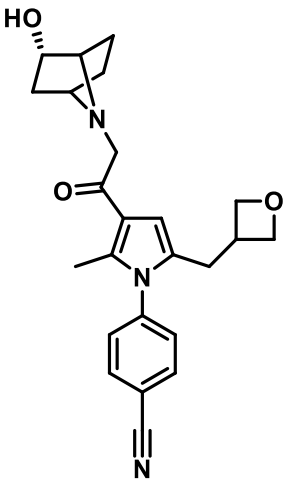
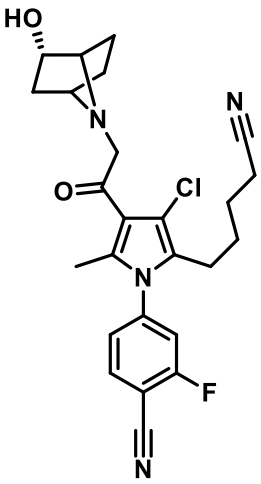
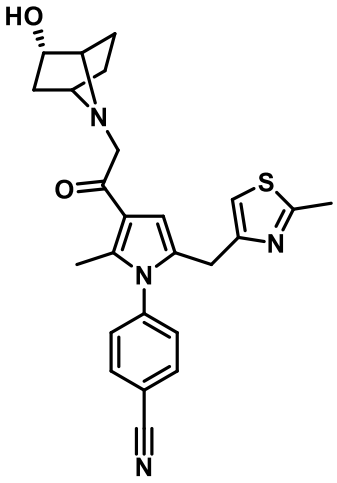
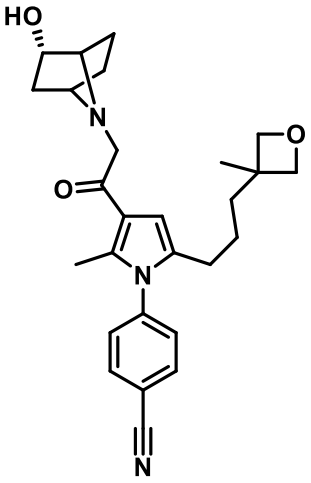
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
7B		8B	
9B		10B	
11B		12B	

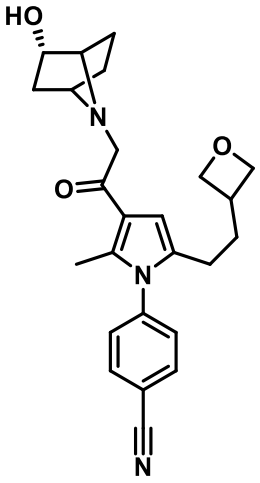
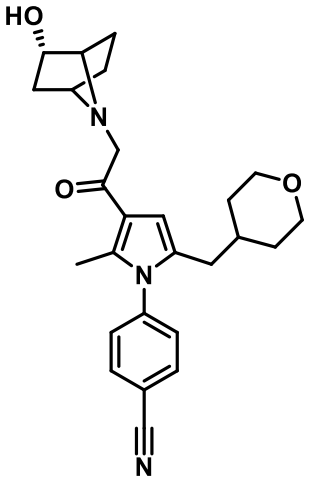
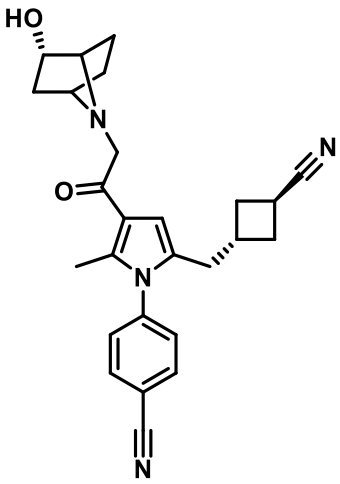
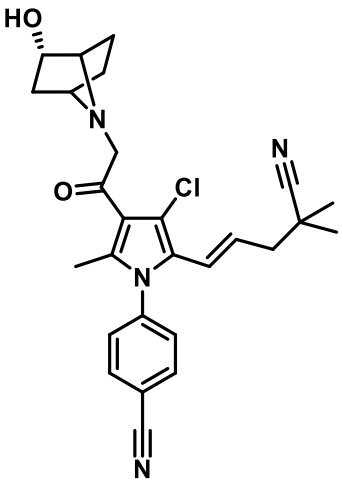
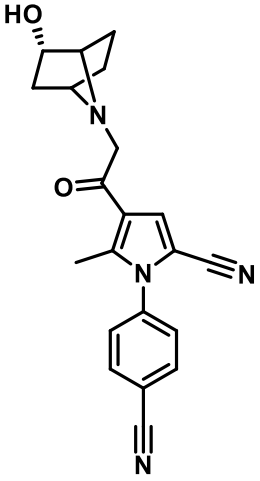
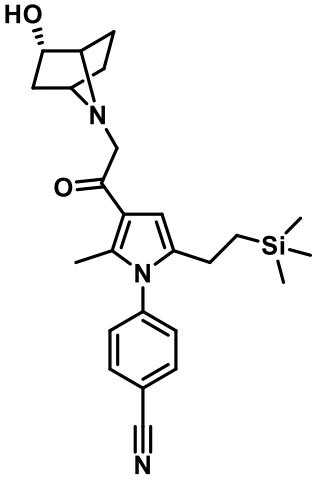
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
13B		14B	
15B		16B	
17B		18B	

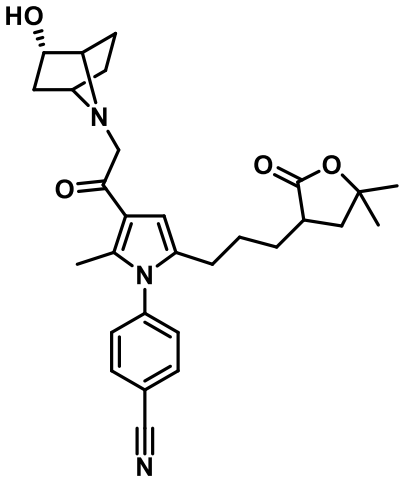
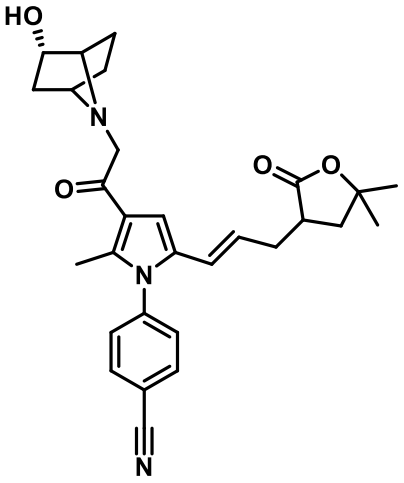
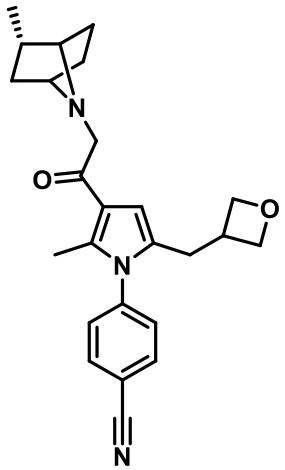
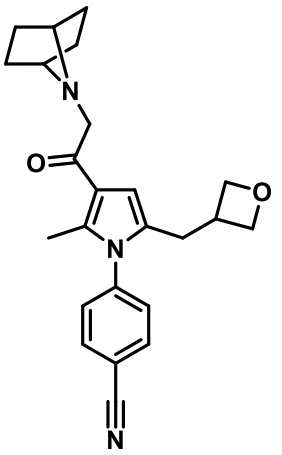
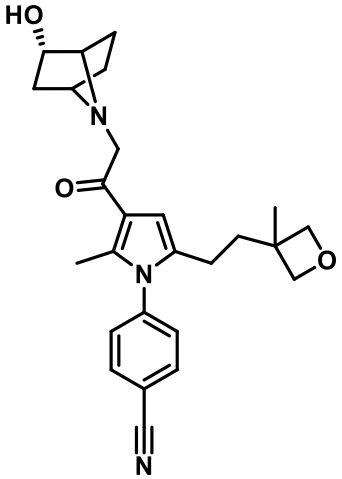
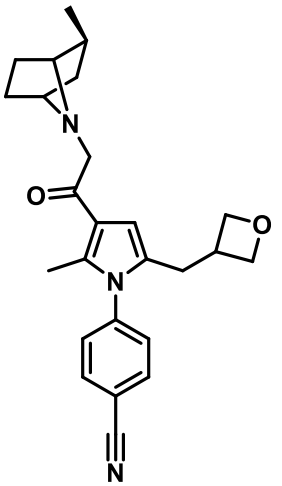
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
19B		20B	
21B		22B	
23B		24B	

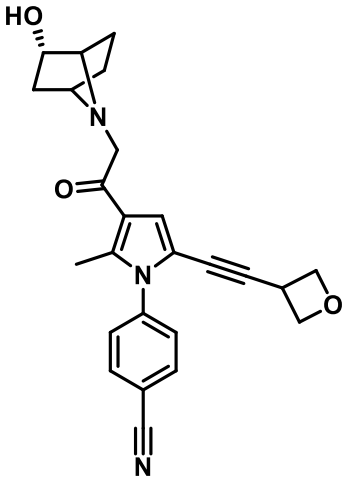
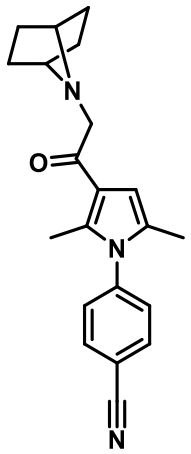
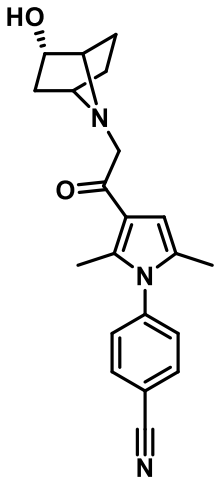
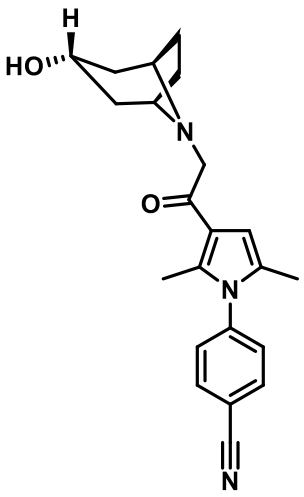
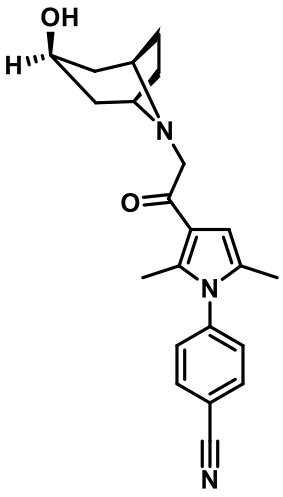
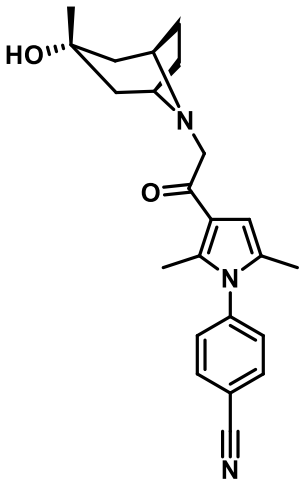
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
25B		26B	
27B		28B	
29B		30B	

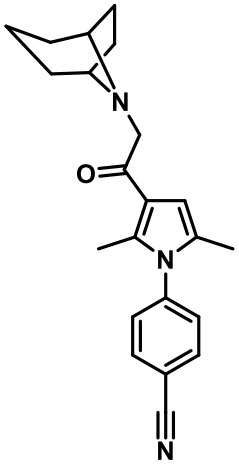
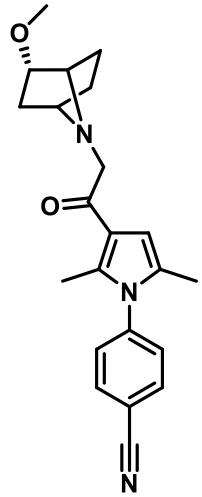
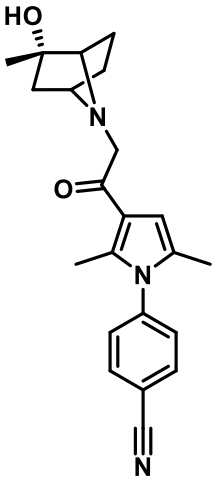
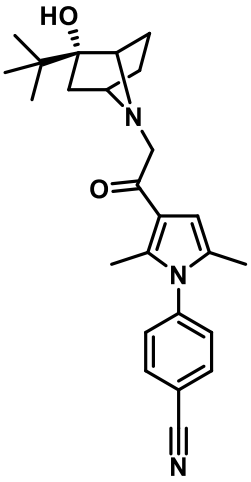
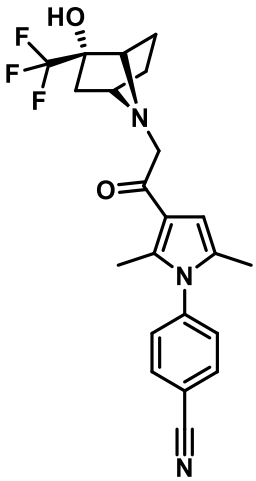
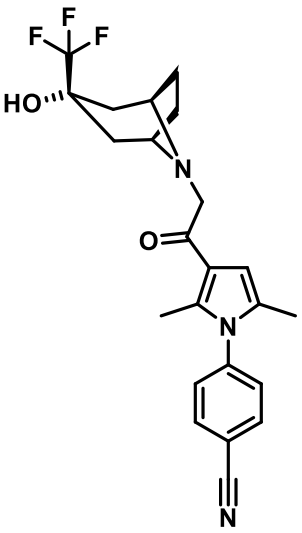
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
31B		32B	
33B		34B	
35B		36B	

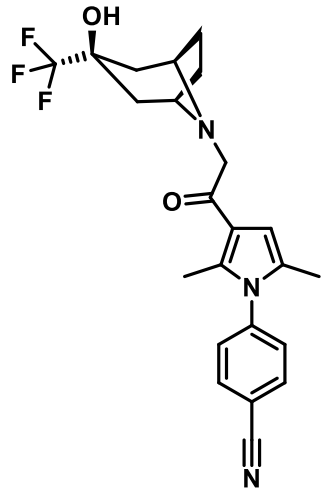
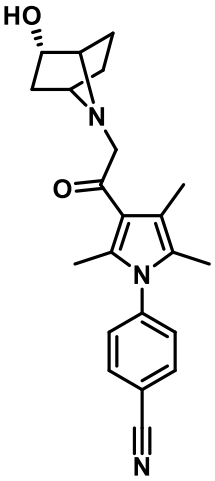
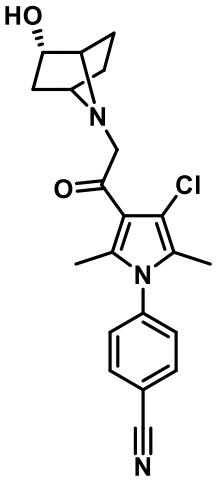
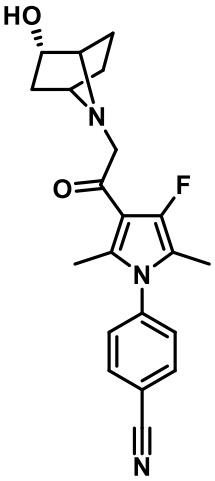
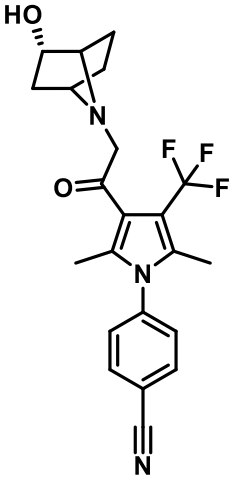
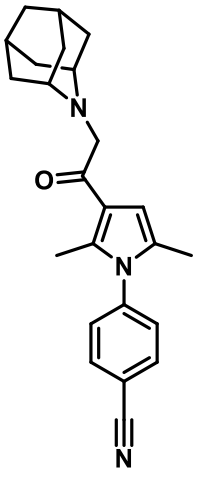
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
37B		38B	
39B		40B	
41B		42B	

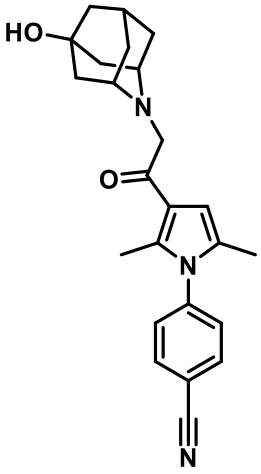
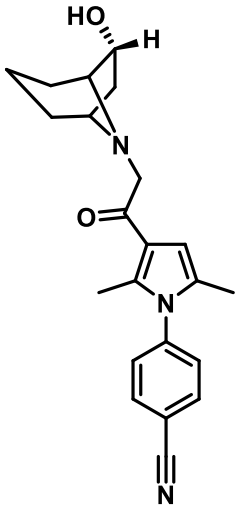
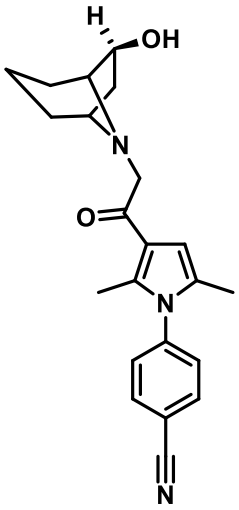
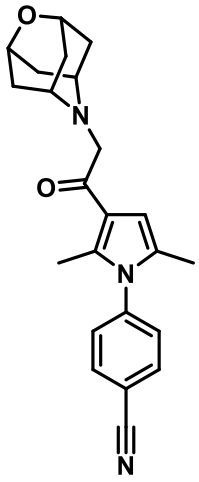
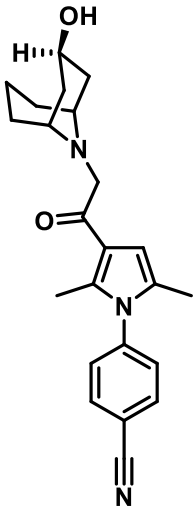
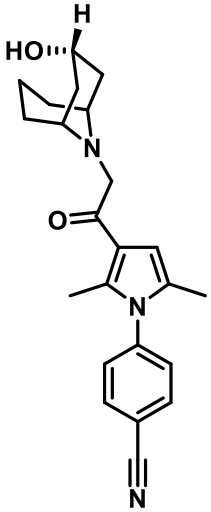
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
43B		44B	
45B		46B	
47B		50B	

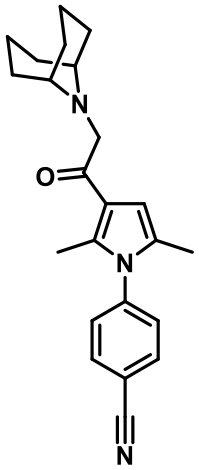
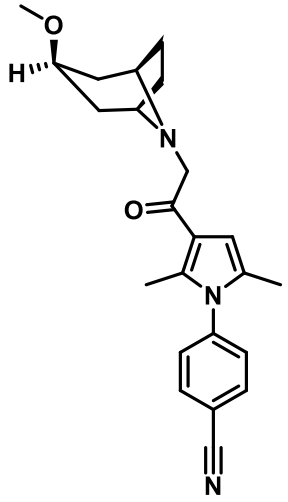
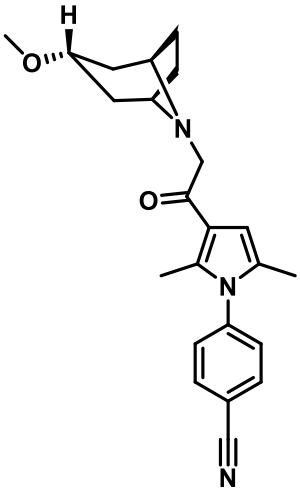
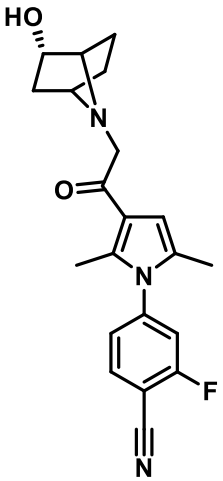
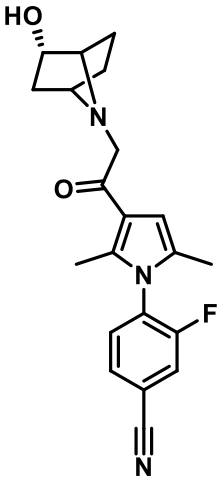
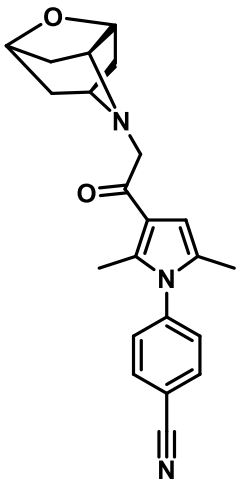
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
51B		52B	
53B		54B	
55B		56B	

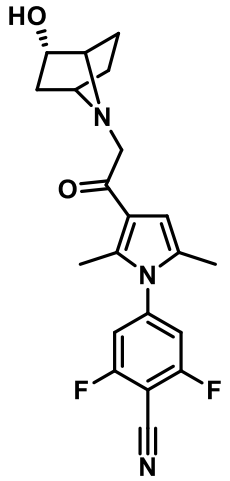
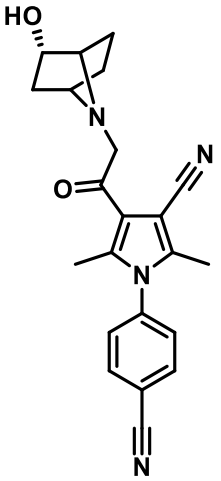
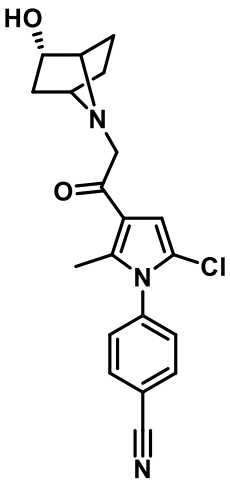
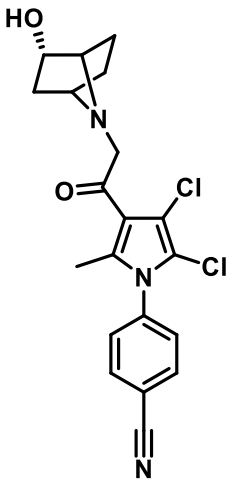
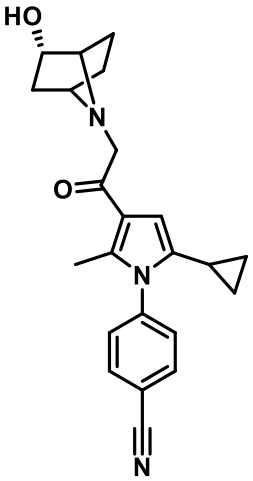
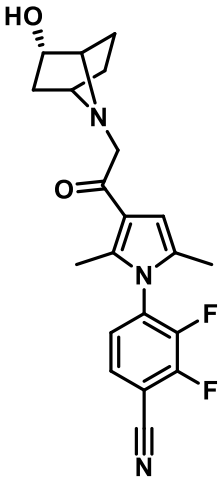
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
57B		63B	
64B		66B	
67B		68B	

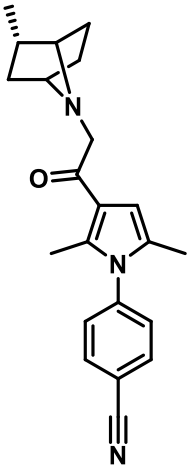
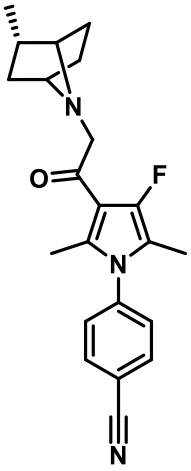
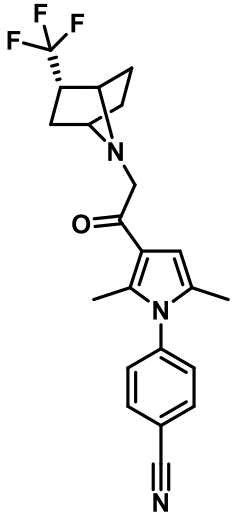
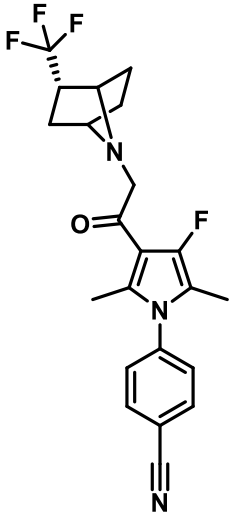
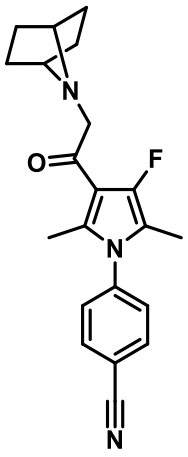
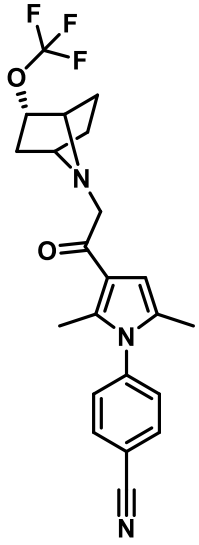
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
69B		70B	
71B		72B	
73B		74B	

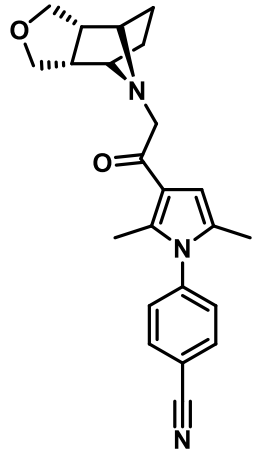
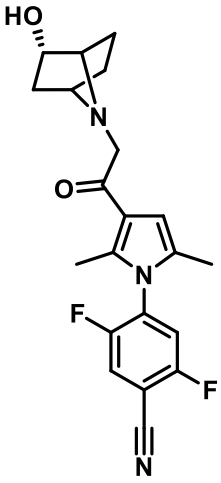
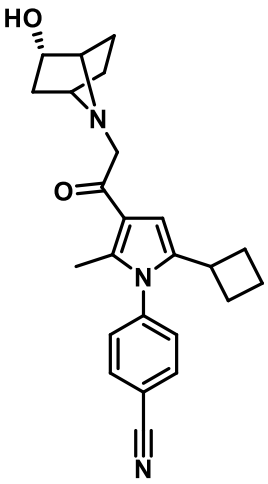
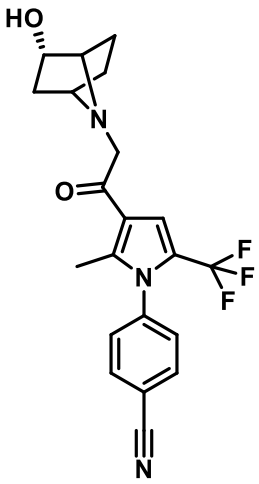
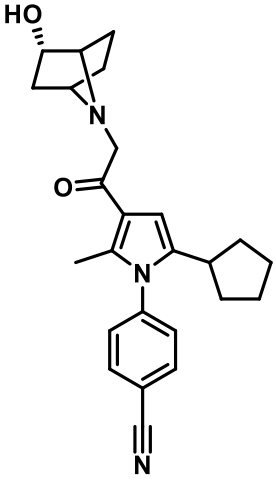
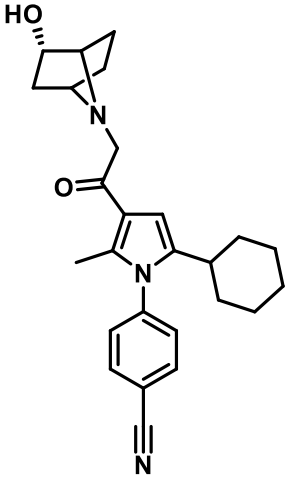
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
75B		76B	
77B		78B	
79B		80B	

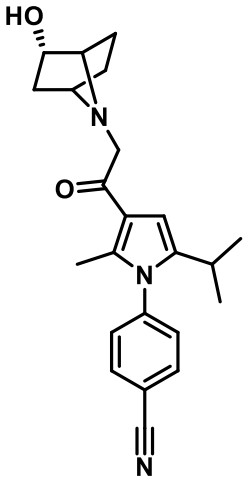
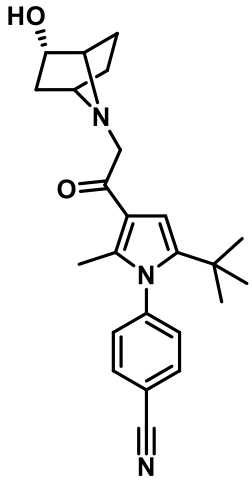
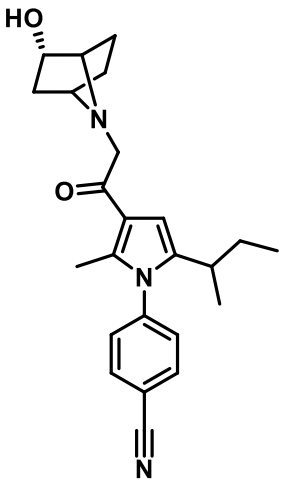
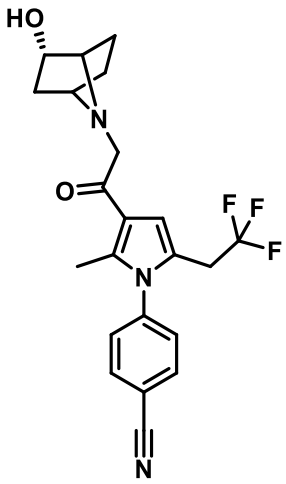
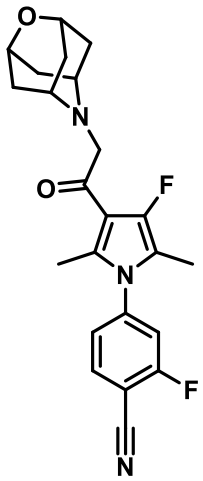
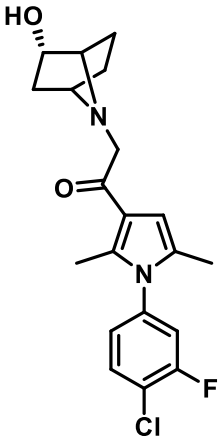
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
81B		82B	
83B		84B	
85B		86B	

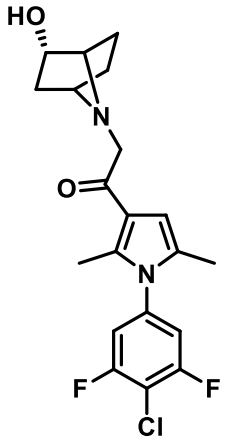
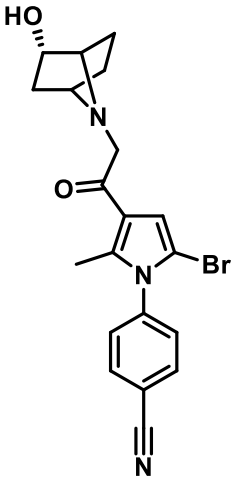
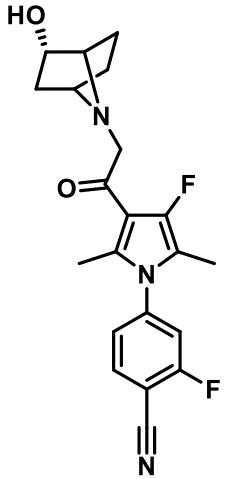
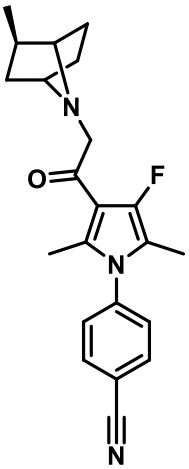
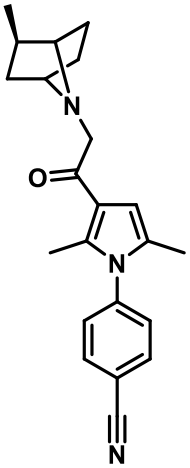
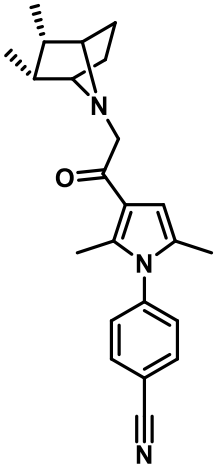
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
87B		88B	
89B		90B	
91B		92B	

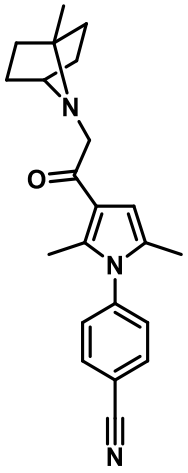
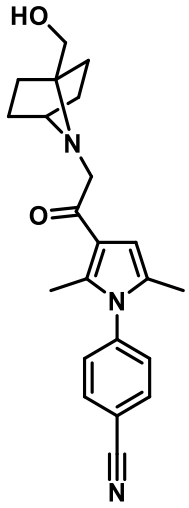
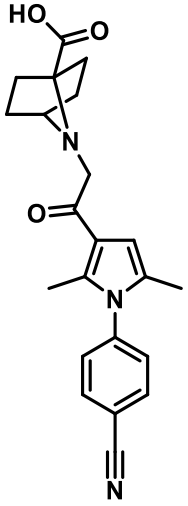
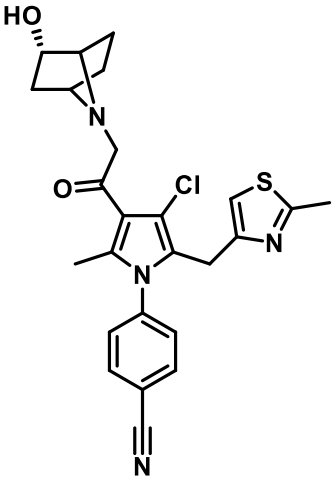
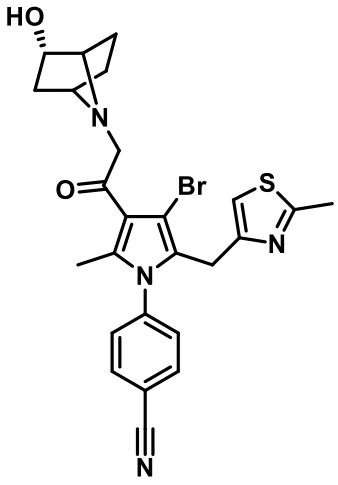
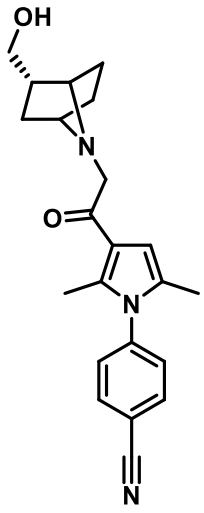
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
94B		95B	
96B		97B	
98B		99B	

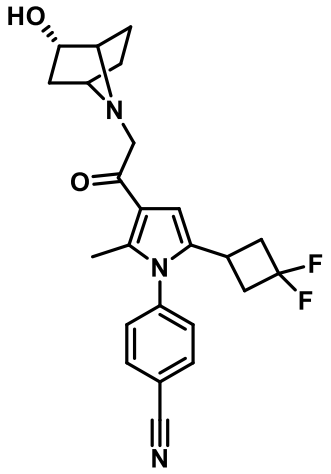
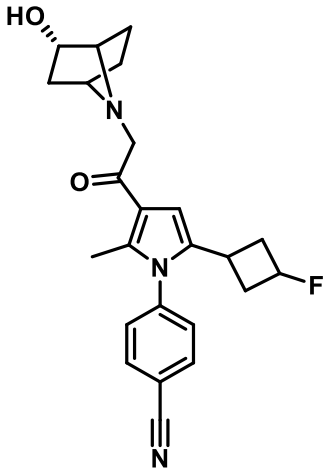
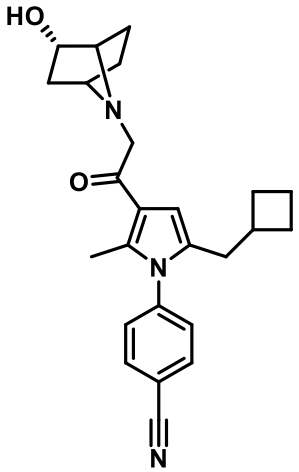
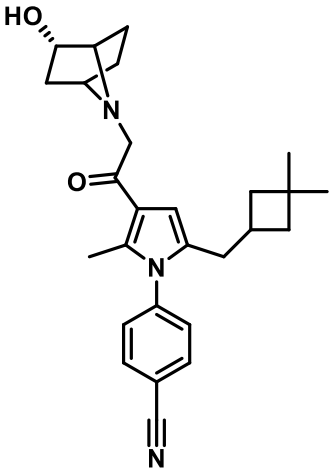
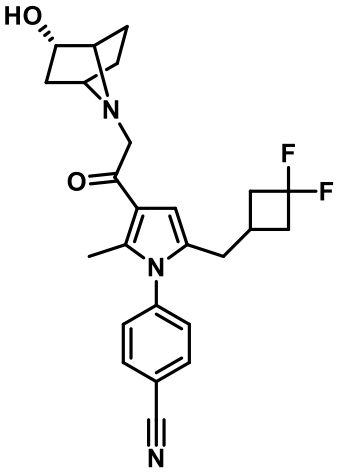
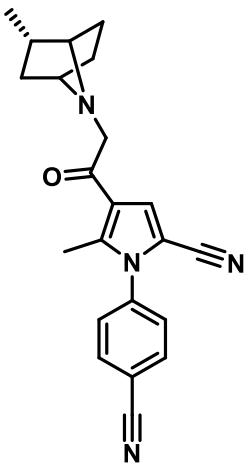
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
100B		101B	
102B		103B	
104B		105B	

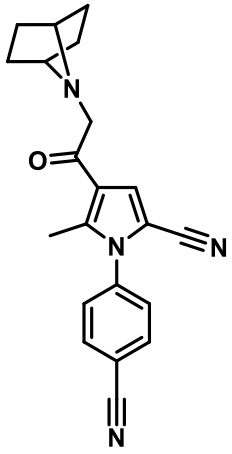
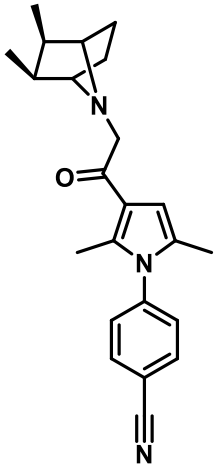
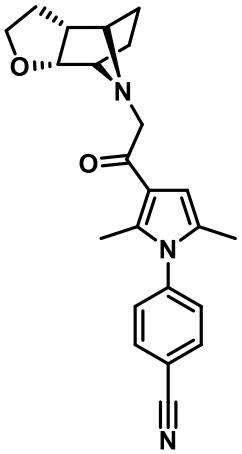
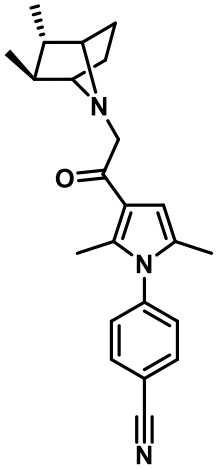
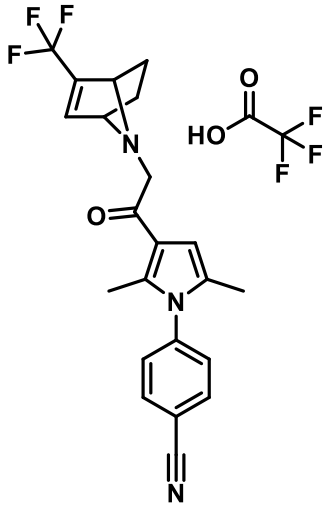
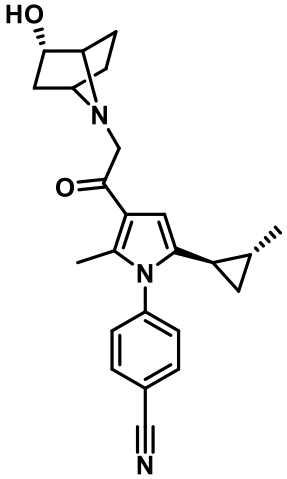
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
106B		107B	
108B		109B	
110B		111B	

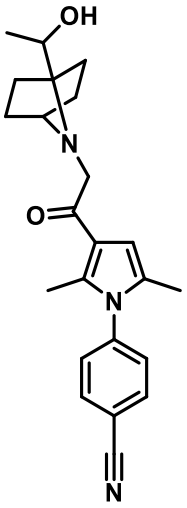
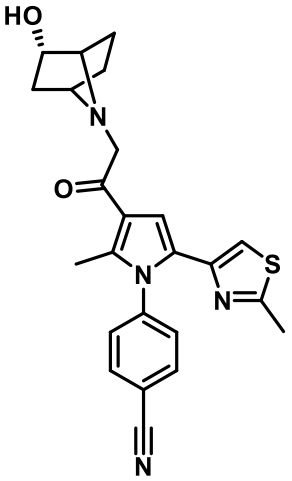
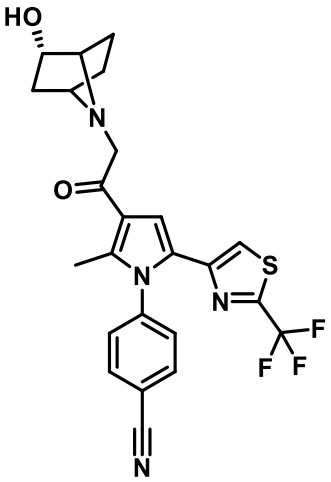
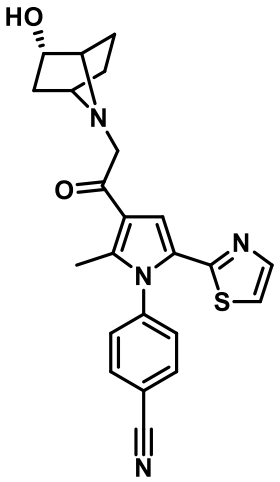
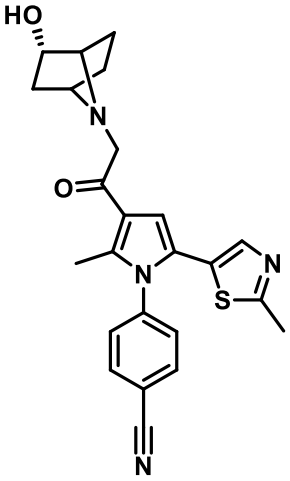
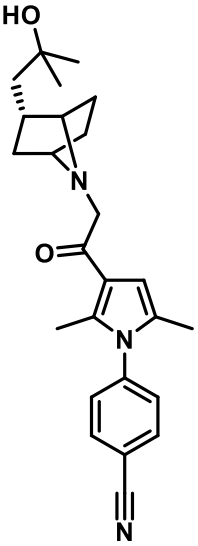
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
112B		113B	
114B		115B	
116B		117B	

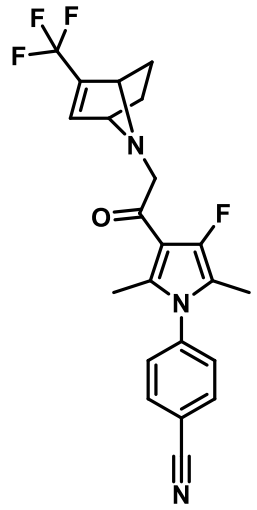
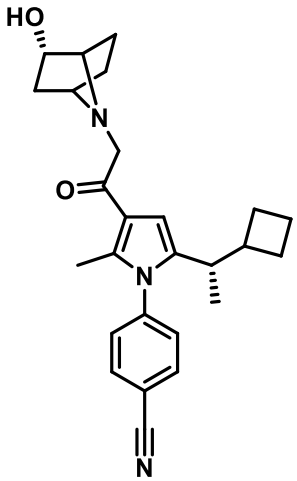
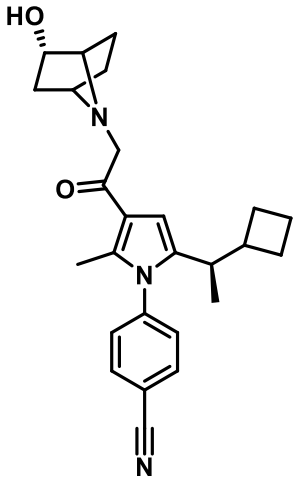
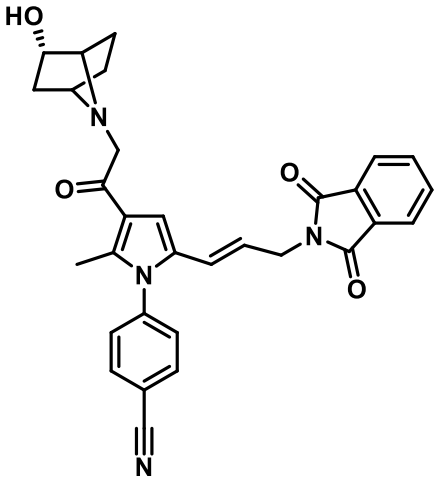
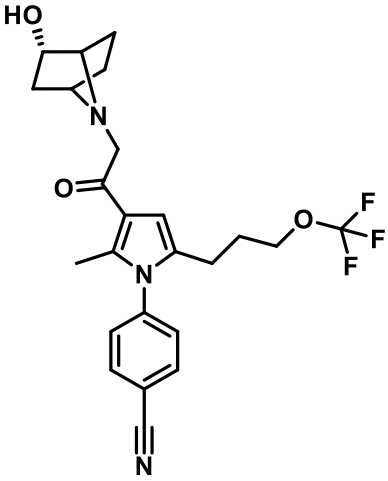
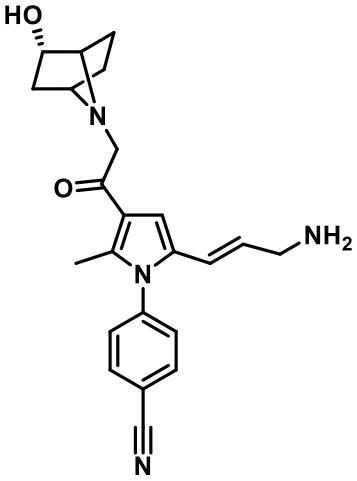
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
118B		119B	
120B		121B	
122B		124B	

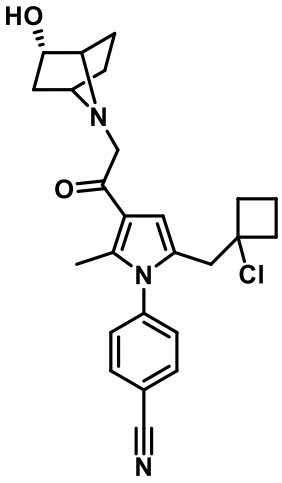
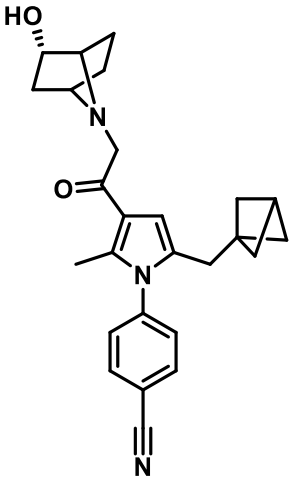
Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
125B		126B	
127B		128B	
129B		130B	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
131B		132B	
133B		134B	
135B		136B	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
137B		138B	
139B		140B	
141B		142B	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
143B		144B	
145B		146B	
147B		148B	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
149B		150B	
151B		153B	
155B		156B	

Composto nº	Estrutura	Composto nº	Estrutura
157B		158B	

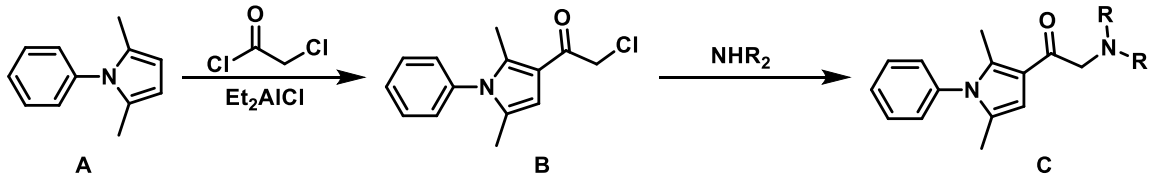
MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

[000149] Em algumas modalidades, os métodos que podem ser usados para a síntese dos compostos de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe) descritos neste documento foram relatados na literatura, por exemplo em: 1) Banik, B. et al. “Simple Synthesis of Substituted Pyrroles” J. Org. Chem, 2004, 69, 213; 2) Sawada, Y. et al. “Eight-Membered Oxygen Hetercycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation” Org. Lett. 2004, 6, 2277; 3) Aubé, J. et al. “Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane” J. Am. Chem. Soc. 1990,112, 4879; 4) Antilla, J. C. et al. “Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles” J. Org. Chem. 2004, 69, 5578; 5) Huang, K. H. et al. “Benzene, pyridine, and pyridazine derivatives as HSP-90 inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of proliferative diseases” WO 2008024978; 6) Taylor, J. et al. “Friedel-Crafts Acylation of Pyrroles and Indoles using 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) as a Nucleophilic Catalyst” Org. Lett. 2010, 12, 5740; 7) Sinha, N. et al. “Preparation of pyrrole derivatives as alpha 7 nAChR modulators for treatment of neurological disorders and other diseases” WO 2014203150; 8) Greenhouse,

R. et al. “Synthesis of alkylpyrroles by the sodium borohydride reduction of acylpyrroles” J. Org. Chem. 1995, 50, 2961; 9) Stevens, R. W. et al. “Preparation of 3-aminoindole compounds as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors” WO 1999005104; 10) Davidson, J. E. P. et al. “New isoindoline or isoquinoline derivatives, their preparation as pro-apoptotic and antitumor agents and their pharmaceutical compositions containing them” WO 2015011164; 11) Pfaff, U. et al. “Electronically Strongly Coupled Divinylheterocyclic-Bridged Diruthenium Complexes” Chemistry- A European J. 2016, 22, 783; 12) Toguem, S.-M. T. et al. “2,5,6-Trisubstituted N-methylindoles from site-selective Suzuki-Miyaura cross-coupling, twofold Heck and 6π-electrocyclization-dehydrogenation reactions of 2,3,5-tribromo-N-methylpyrrole” Synlett, 2011, 4, 513; the contents of each of which are expressly incorporated by reference herein.

[000150] Vias sintéticas exemplares para a preparação de compostos de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) e (IIIe) da invenção são mostradas nos Esquemas 1 a 3 abaixo. Como será entendido pelo técnico no assunto, os diastereômeros podem ser separados da mistura de reação usando cromatografia em coluna.

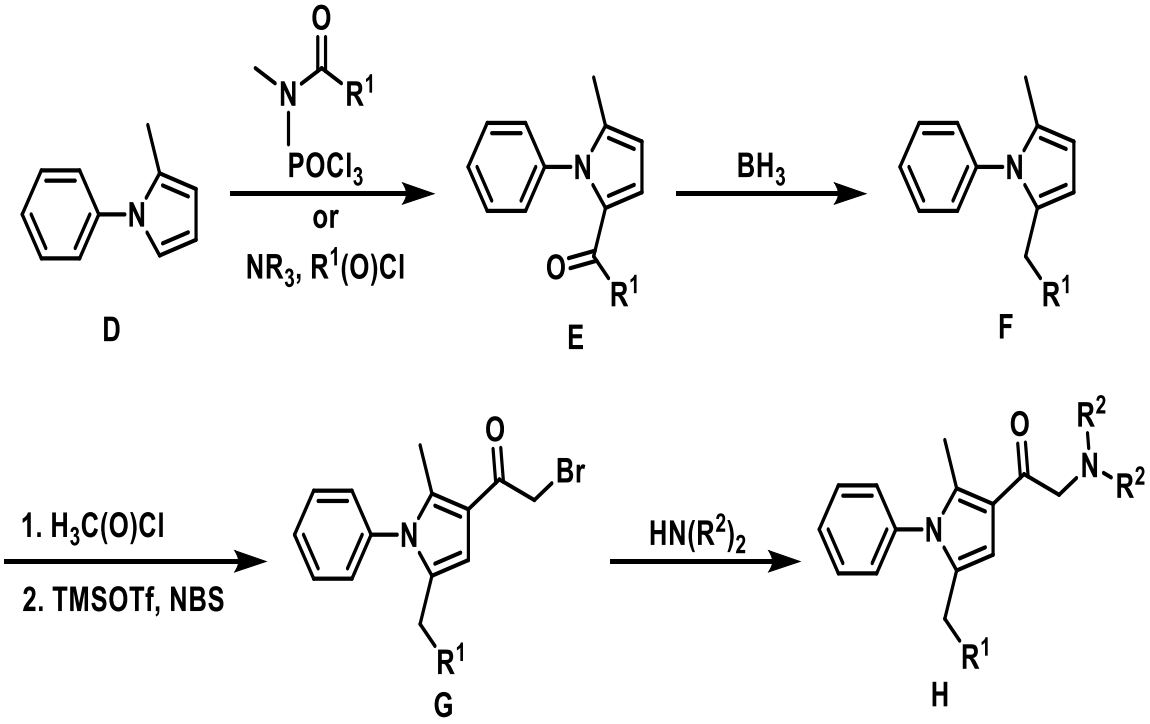
ESQUEMA 1:



[000151] Como representado no Esquema 1, uma síntese de pirrol Paal-Knorr, utilizando uma anilina e uma dicetona apropriada, fornece pirrol **A.** [1] Uma acilação de Friedel-Crafts com cloreto de cloroacetila e um ácido de Lewis à base de alumínio (ex. $AlCl_3$ ou cloreto de dietilalumínio) fornece o intermediário **B.** O cloro pode ser facilmente deslocado com uma variedade de

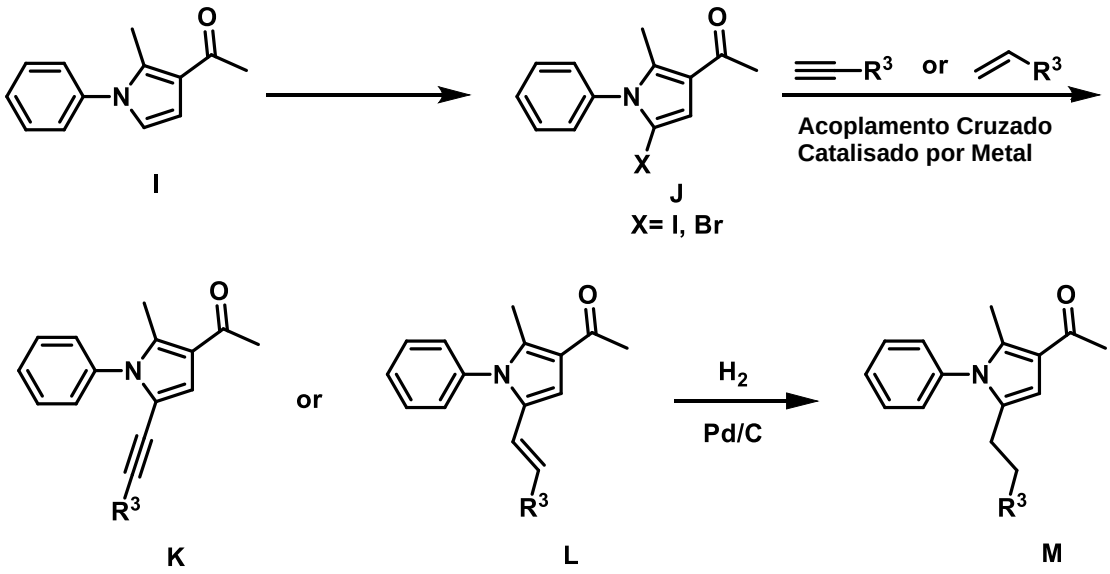
O [2], Nucleófilos com base em N[3], S e C para fornecer os compostos desejados, como o arcabouço **C.**

ESQUEMA 2:



[000152] Outro método exemplar para a preparação de compostos descritos na invenção é representado no Esquema 2. Arila pirrol **D**, que é preparada através do acoplamento catalisado por metal [4] ou substituição nucleofílica aromática [5] entre um pirrol e um grupo arila adequadamente substituído, é acilado com um cloreto de acila [6] ou amida de estrutura semelhante por meio da química de Vilsmeir para produzir a cetona **E.** [7] A redução completa da cetona **E** em pirrol **F** pode ser alcançada com borano ou reagentes relacionados a boro-hidreto, em que o produto pirrole **F** pode ser processado posteriormente, como mostrado no Esquema 1, para obter os compostos da invenção. Alternativamente, o pirrole **F** é transformado em um procedimento de duas etapas para obter a bromo-cetona **G**, [9] que é posteriormente processada para obter os compostos da invenção.

ESQUEMA 3:



[000153] O Esquema 3 descreve ainda outro método de preparação do composto descrito pela invenção. O pirrol **I**, que é preparado por meio de métodos análogos aos apresentados para o pirrol **D** (Esquema 2), é halogenado na posição 5 para gerar o pirrol **J**. [10] As químicas Sonagoshira [11] ou Heck [12] são usadas para acoplar o pirrole **J** com alcinos ou alcenos substituídos, respectivamente, para obter os pirroles **K** e **L**, que podem ser processados diretamente como mostrado nos Esquemas 1 e 2 para gerar compostos relevantes para a invenção. Alternativamente, os pirrols **K** e **L** podem ser reduzidos através de métodos de hidrogenação comuns e posteriormente processados, conforme descrito acima, para obter ainda compostos relevantes para a invenção.

DEFINIÇÕES

[000154] O termo "alquila", tal como aqui utilizado, a menos que indicado de outra forma, refere-se a grupos de hidrocarbonetos alifáticos saturados de cadeia ramificada e linear tendo o número especificado de átomos de carbono; por exemplo, "C_1-C_{10} alquila" significa alquila tendo de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos de alquila incluem, mas não estão limitados

a, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, sec-butila, t-butila, n-pentila, n-hexila, 2-metilbutila, 2-metilpentila, 2-etilbutila, 3-metilpentila e 4-metilpentila.

[000155] O termo, "alcenila", tal como aqui utilizado, refere-se a porções de cadeia linear e ramificada possuindo o número especificado de átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

[000156] O termo, "alquinila", tal como usado aqui, refere-se a porções de cadeia linear e ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono.

[000157] O termo "alquileno" significa um radical alquila divalente, por exemplo, $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$.

[000158] O termo "alquenileno" significa um radical alcenila divalente, por exemplo, -CH=CH-.

[000159] O termo "alcinileno" significa um radical alquinila divalente.

[000160] O termo "cicloalquila", tal como aqui utilizado, refere-se a frações alquilas cíclicas com 3 ou mais átomos de carbono (por exemplo, 3 a 12, ou 3 a 10, ou 3 a 8, ou 3 a 7, ou 3 a 6 átomos de carbono) Exemplos de cicloalquila incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e adamantila.

[000161] O termo "cicloalcenila", tal como aqui utilizado, refere-se a frações alcenilas cíclicas com 3 ou mais átomos de carbono (por exemplo, 3 a 12, ou 3 a 10, ou 3 a 8, ou 3 a 7, ou 3 a 6 átomos de carbono).

[000162] O termo "cicloalquinila", tal como usado aqui, refere-se a frações alquinilas cíclicas com 5 ou mais átomos de carbono (por exemplo, 5 a 12, ou 5 a 10, ou 5 a 8 átomos de carbono).

[000163] O termo "heterocíclico" refere-se a um sistema de anel em que um ou mais átomos do anel é um heteroátomo e que não é aromático. O termo "heterocíclico" abrange heterocicloalquila, heterocicloalcenila,

heterobicicloalquila, heterobicicloalcenila, heteropolicicloalquila, heteropolicicloalcenila e semelhantes. O termo "heterocíclico" inclui sistemas de anéis heterocíclicos fundidos em espiral ou em ponte. Em certos aspectos, o heterocíclico é um sistema de anel bi-, tri- ou tetracíclico. Heterocicloalquila refere-se a grupos cicloalquila contendo um ou mais heteroátomos (O, S ou N) dentro do anel. Heterocicloalcenila, tal como aqui utilizado, refere-se a grupos cicloalcenila contendo um ou mais heteroátomos (O, S ou N) dentro do anel. Heterobicicloalquila refere-se a grupos bicicloalquila contendo um ou mais heteroátomos (O, S ou N) em um anel. Heterobicicloalcenila, tal como aqui utilizado, refere-se a grupos bicicloalcenila contendo um ou mais heteroátomos (O, S ou N) dentro de um anel. Um heterocíclico pode ter 3 ou mais átomos. Por exemplo, um heterocíclico pode ser heterocíclico de 3 a 15 membros. Em algumas modalidades, o heterocíclico é heterocíclico de 3 a 12 membros. Ainda em aspectos adicionais, o heterocíclico é um heterocíclico de 4 a 12 membros ou um heterocíclico de 4 a 10 membros. Os grupos heterocíclicos anteriores podem ser ligados a C ou ligados a heteroátomo (quando tal for possível). Tal como aqui utilizado, o termo N-heterocíclico denota que o grupo heterocíclico está ligado a N (ligado a nitrogênio).

[000164] Os grupos cicloalquila, cicloalcenila, heterocíclicos também incluem grupos semelhantes aos descritos acima para cada uma dessas respectivas categorias, mas que são substituídos por uma ou mais frações oxo.

[000165] O termo "arila", tal como aqui usado, refere-se a sistemas de anéis carbocíclicos aromáticos monocíclicos ou policíclicos. Uma arila policíclica é um sistema de anel policíclico que compreende pelo menos um anel aromático. As arilas policíclicas podem compreender anéis fundidos, anéis covalentemente ligados ou uma combinação dos mesmos. O termo "arila" abrange radicais aromáticos, tais como fenila, naftila, indenila, tetra-hidronaftila

e indanila. Um grupo arila pode ser substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, a arila é uma arila C_4-C_{10}. Em algumas modalidades, a arila é uma fenila.

[000166] O termo "heteroarila", tal como aqui utilizado, refere-se a grupos carbocíclicos aromáticos contendo um ou mais heteroátomos (O, S ou N) dentro de um anel. Um grupo heteroarila pode ser monocíclico ou policíclico. Um grupo heteroarila pode ser adicionalmente substituído ou não substituído. Os grupos heteroarila desta invenção também podem incluir sistemas de anel substituídos com uma ou mais frações oxo. Um heteroarila policíclico pode compreender anéis fundidos, anéis covalentemente ligados ou uma combinação dos mesmos. Uma heteroarila policíclica é um sistema de anel policíclico que compreende pelo menos um anel aromático contendo um ou mais heteroátomos dentro de um anel. Em certos aspectos, a heteroarila é um sistema de anel bi-, tri- ou tetracíclico. As arilas policíclicas podem compreender anéis fundidos, anéis covalentemente ligados ou uma combinação dos mesmos. Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridinila, piridazinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, quinolila, isoquinolila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, triazinila, isoindolila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, di-hidroquinolila, tetra-hidroquinolila, di-hidroisoquinolil, tetra-hidroisoquinolila, benzofurila, furopiridinila, pirolopirimidinila, tiazolopiridinila, oxazolopiridinila e azaindolila. Os grupos heteroarila anteriores podem ser ligados por C ou ligados por heteroátomo (quando tal for possível). Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-ila (ligado por N) ou pirrol-3-ila (ligado por C). Em algumas

modalidades, a heteroarila é uma heteroarila de 4 a 12 membros. Em modalidades adicionais, a heteroarila é uma heteroarila de 4 a 10 membros.

[000167] Um "N-heterocíclico em ponte" refere-se a um sistema de anel heterocíclico policíclico (tal como um bicíclico) compreendendo pelo menos um átomo de nitrogênio no anel e tendo pelo menos uma ponte; o referido N-heterocíclico em ponte pode ser saturado ou parcialmente insaturado. De preferência, o N-heterocíclico em ponte é um sistema de anel bi-, tri- ou tetracíclico. Uma "ponte" é uma cadeia não ramificada de átomos ou um átomo conectando duas cabeças de ponte, em que uma "cabeça de ponte" é qualquer átomo do esqueleto do sistema de anéis que está ligado a três ou mais átomos do esqueleto (excluindo o hidrogênio). Em algumas modalidades, um N-heterocíclico em ponte tem 6 a 12 membros no anel, incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio no anel e pode conter um ou mais heteroátomos adicionais no anel. Os grupos N-heterocíclicos em ponte são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles aqui descritos, incluindo aqueles nos compostos de exemplo específicos como aqui descritos, por exemplo aqueles mostrados nas Tabelas e nos Exemplos abaixo. Em algumas modalidades, o N-heterocíclico em ponte do substituinte "Z" está ligado a N (por um átomo de nitrogênio do anel) ao grupo metileno na Fórmula (I).

[000168] O termo "substituído" refere-se à substituição por substituição independente de um, dois, ou três ou mais dos átomos de hidrogênio com substituintes incluindo, mas não se limitando a, -C_1-C_{12}alquila, -C_2-C_{12}alcenila, -C_2-C_{12}alquinila, -C_3-C_{12}cicloalquila, -C_3-C_{12}cicloalcenila, C_3-C_{12} cicloalquinila, -heterocíclico, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO_2, -N_3, -CN, -NH_2, oxo, tioxo, -NHR_x, -NR_xR_x, dialquilamino, -diarilamino, -di-heteroarilamino, -OR_x, -$C(O)R_y$, -$C(O)OR_x$, -$C(O)N(R_x)_2$, -$C(O)C(O)R_y$, -OCO_2R_y, -$OC(O)R_y$, $OC(O)C(O)R_y$, -$NHC(O)R_y$, -$NHCO_2R_y$, -$NHC(O)C(O)R_y$, $NHC(S)NH_2$, -$NHC(S)NHR_x$, -$NHC(NH)NH_2$, -$NHC(NH)NHR_x$, -$NHC(NH)R_x$, -$C(NH)NHR_x$,

(C=NR_x)R_x; -$NR_xC(O)R_x$, -$NR_xC(O)$ $N(R_x)_2$, -$NRxCO_2R_y$, -$NRxC(O)C(O)R_y$, -$NR_xC(S)NH_2$, -$NR_xC(S)$ NHR_x, -$NR_xC(NH)$ NH_2, -$NR_xC(NH)NHR_x$, -$NRxC(NH)R_x$, -$C(NR_x)NHR_x$, - $S(O)_2R_x$, -$S(O)_2R_y$, -$S(O)R_y$, -$NHSO_2R_x$, -$SO_2N(R_x)_2$, -CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -arila, -arilalquila, -heteroarila, -heteroarilalquila, -heterocicloalquila, -heterocíclico, -C_3-C_{12}-cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalcenila, -C_1-C_{12} haloalquila, -O- C_1-C_{12} haloalquila, -polialcoxialquila, -polalcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-R_x, -metiltiometila, ou silila, em que R_x é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,-C_1-C_{12}alquila, -C_2-C_{12} alcenila, -C_2-C_{12} alquinila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -arila, -heteroarila e -heterociclico e -R_y é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -C_1-C_{12} alquila, -C_2-C_{12} alcenila, -C_2-C_{12} alquinila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterocíclico, -NH_2, -NH-C_1-C_{12} alquila, -NH-C_2-C_{12} alcenila, -NH-C_2-C_{12}-alquinila, -NH-C_3-C_{12} cicloalquila, -NH-arila, -NH-heteroarila e -NH-heterocíclico. Entende-se que as arilas, heteroarilas, alquilas e semelhantes podem ser posteriormente substituídos.

[000169] O termo "haloalquila", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquila tendo 1 a (2n+1) substituinte(s) independentemente selecionado(s) de F, Cl, Br ou I, em que n é o número máximo de átomos de carbono no grupo alquila.

[000170] Como será entendido pelo técnico no assunto, "H" é o símbolo para hidrogênio, "N" é o símbolo para nitrogênio, "S" é o símbolo para enxofre e "O" é o símbolo para oxigênio. “Me” é uma abreviatura de metila.

[000171] Exemplos não limitativos de arila opcionalmente substituída são fenila, fenila substituída, naftila e naftila substituída.

[000172] Alguns dos compostos descritos neste documento contêm um ou mais centros assimétricos e podem, assim, dar origem a enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-. A presente invenção

pretende incluir todos esses isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas oticamente puras e misturas intermediárias. Os isômeros (R)- e (S)- oticamente ativos podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. "Isômeros" são compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular. "Estereoisômeros" são isômeros que diferem apenas na maneira em que os átomos estão dispostos no espaço. "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que não são imagens de espelho sobrepostas um do outro. Uma mistura 1: 1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O termo "(±)" é usado para designar uma mistura racêmica quando apropriado. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens espelhadas um do outro. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema Cahn-Ingold-Prelog R--S. Quando um composto é um enantiômero puro, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por R ou S. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levógira) que eles giram a luz polarizada plana no comprimento de onda da linha D do sódio. Quando os compostos descritos neste documento contêm ligações duplas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, pretende-se que os compostos incluam os isômeros geométricos E e Z. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também devem ser incluídas.

[000173] O termo "enantiomericamente puro" significa uma composição estereoisomerica pura de um composto. Por exemplo, uma composição estereoquimicamente pura é uma composição que é livre ou substancialmente livre de outros estereoisômeros desse composto. Em outro exemplo, para um composto com um centro quiral, uma composição enantiomericamente pura do composto está livre ou substancialmente livre do

outro enantiômero. Em ainda outro exemplo, para um composto com dois centros quirais, uma composição enantiomericamente pura está livre ou substancialmente livre de outros diastereômeros.

[000174] Quando uma estereoquímica particular é descrita ou representada, pretende-se que signifique que um enantiômero particular está presente em excesso em relação ao outro enantiômero. Um composto tem uma configuração R em uma posição específica quando está presente em excesso em comparação com o composto tendo uma configuração S nessa posição. Um composto tem uma configuração S em uma posição específica quando está presente em excesso em comparação com o composto que tem uma configuração R nessa posição.

[000175] Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também devem ser incluídas. Quando um composto particular é descrito ou representado, pretende-se abranger essa estrutura química, bem como tautômeros dessa estrutura.

[000176] Deve ser entendido que os átomos que constituem os compostos da presente invenção se destinam a incluir formas isotópicas de tais átomos. Isótopos, tal como aqui utilizados, incluem aqueles átomos com o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. Isótopos de hidrogênio incluem, por exemplo, trítio e deutério, e isótopos de carbono incluem, por exemplo, ^{13}C e ^{14}C. A invenção, portanto, abrange modalidades nas quais um ou mais dos átomos de hidrogênio em qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, são substituídos por deutério. A invenção também abrange modalidades em que um ou mais dos átomos de carbono em qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de

Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito é substituído por átomos de silício.

[000177] A invenção inclui adicionalmente modalidades em que um ou mais dos átomos de nitrogênio em qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito são oxidados a N-óxido.

[000178] A invenção abrange sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Assim, em certos aspectos, a invenção é dirigida a sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da invenção e composições farmacêuticas dos mesmos. Um "sal farmaceuticamente aceitável" inclui um produto contendo ligação iônica da reação entre o composto divulgado com um ácido ou uma base, adequado para administração a um sujeito. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, em Berge et al. (1977), Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences, 69(1): 1-19, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Um exemplo não limitativo de um sal farmaceuticamente aceitável é um sal de ácido de um composto contendo uma amina ou outro grupo básico que pode ser obtido pela reação do composto com um ácido orgânico ou inorgânico adequado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis também podem ser sais metálicos incluindo, mas não se limitando a sais de sódio, magnésio, cálcio, lítio e alumínio. Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartaratos (por exemplo, (+)- tartaratos, (-)- tartaratos ou suas misturas, incluindo misturas racêmicas), succinatos, trifluoroacetatos, benzoatos e sais com aminoácidos como ácido glutâmico. Em alguns aspectos, a invenção é dirigida a um trifluoroacetato, cloridrato, bromidratos, iodidrato ou sal de acetato de um

composto de Fórmula (I). Os sais também podem ser formados com bases orgânicas adequadas quando o composto compreende um grupo funcional ácido, como –C(O)OH ou -SO_3H. Tais bases adequadas para a formação de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis com compostos da presente invenção incluem bases orgânicas que não são tóxicas e fortes o suficiente para reagir com o grupo funcional ácido. Essas bases orgânicas são bem conhecidas na técnica e incluem aminoácidos, tais como arginina e lisina, mono-, di- e trietanolamina, colina, mono-, di- e trialquilamina, tais como metilamina, dimetilamina e trimetilamina, guanidina, N-benzilfenetilamina, N-metilglucosamina, N-metilpiperazina, morfolina, etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano e semelhantes.

[000179] A invenção também inclui hidratos dos compostos descritos neste documento, incluindo, por exemplo, solvatos dos compostos descritos neste documento, composições farmacêuticas compreendendo os solvatos e métodos de uso dos solvatos. Em algumas modalidades, a invenção é um solvato de qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[000180] Também incluídos na presente invenção estão pró-fármacos dos compostos aqui descritos, por exemplo, pró-fármacos de qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou uma composição farmacêutica de qualquer um deles ou método de uso do pró-fármaco.

[000181] A invenção inclui adicionalmente clatratos dos compostos descritos neste documento, composições farmacêuticas compreendendo os

clatratos e métodos de uso dos clatratos. Em algumas modalidades, a invenção é direcionada a clatratos de qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[000182] A invenção abrange um método para inibir a atividade de desubiquitinação de uma proteína Usp14, compreendendo colocar a proteína Usp14 em contato com um composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para inibir a atividade de desubiquitinação da proteína Usp14. Em certas modalidades, uma célula é colocada em contato com o composto aqui descrito ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para inibir a atividade de desubiquitinação da proteína Usp14.

[000183] Em ainda um aspecto adicional, a invenção é direcionada a um método de tratamento de um sujeito para uma condição que pode ser melhorada pela inibição de Usp14, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas aqui descritas, ou sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000184] A invenção também abrange um método para aumentar a degradação de proteínas por uma proteassoma em uma célula, compreendendo colocar uma célula em contato com um composto de um composto aqui descrito, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para aumentar a degradação de proteínas pela proteassoma.

[000185] Em algumas modalidades, a invenção inclui composições

farmacêuticas compreendendo um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto aqui descrito. Qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis, ou um composto aqui descrito, pode ser administrado em composições farmacêuticas compreendendo um véiculo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. O excipiente pode ser escolhido com base na via de administração esperada da composição em aplicações terapêuticas. A via de administração da composição depende da condição a ser tratada. Por exemplo, a injeção intravenosa pode ser preferida para o tratamento de um distúrbio sistêmico e a administração oral pode ser preferida para o tratamento de um distúrbio gastrointestinal. A via de administração e a dosagem da composição a ser administrada podem ser determinadas pelo técnico no assunto sem experimentação indevida em conjunto com estudos de resposta à dose padrão. As circunstâncias relevantes a serem consideradas ao fazer essas determinações incluem a condição ou condições a serem tratadas, a escolha da composição a ser administrada, a idade, o peso e a resposta do paciente individual e a gravidade dos sintomas do paciente.

[000186] Composições farmacêuticas compreendendo qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis, ou um composto aqui descrito, pode ser administrado por uma variedade de vias incluindo, mas não se limitando a, parenteral, oral, pulmonar, oftálmica, nasal, retal, vaginal, aural, tópica, bucal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intraocular, intracerebral, intralinfática, intraarticular,

intratecal e intraperitoneal.

FORMULAÇÕES

[000187] As composições também podem incluir, dependendo da formulação desejada, veículos ou diluentes não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, que são definidos como veículos comumente usados para formular composições farmacêuticas para administração animal ou humana. O diluente é selecionado de modo a não afetar a atividade biológica do agente farmacológico ou composição. Exemplos de tais diluentes são água destilada, solução salina tamponada com fosfato fisiológico, soluções de Ringer, solução de dextrose e solução de Hank. Além disso, a composição ou formulação farmacêutica também pode incluir outros veículos, adjuvantes ou estabilizadores não tóxicos, não terapêuticos, não imunogênicos e semelhantes. As composições farmacêuticas também podem incluir macromoléculas grandes e metabolizadas lentamente, como proteínas, polissacarídeos, como quitosana, ácidos poliláticos, ácidos poliglicólicos e copolímeros (como SEPHAROSE™ funcionalizado com látex, agarose, celulose e semelhantes), aminoácidos poliméricos, aminoácidos copolímeros e lipídios agregados (tais como gotículas de óleo ou lipossomas).

[000188] As composições podem ser administradas por via parentérica como, por exemplo, por injeção intravenosa, intramuscular, intratecal ou subcutânea. A administração parenteral pode ser realizada incorporando uma composição em uma solução ou suspensão. Tais soluções ou suspensões também podem incluir diluentes estéreis, tais como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos. As formulações parentéricas também podem incluir agentes antibacterianos, tais como, por exemplo, álcool benzílico ou metil parabenos, antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido ascórbico ou bissulfito de sódio e agentes quelantes, tais como EDTA. Também podem ser

adicionados tampões como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico.

[000189] Adicionalmente, substâncias auxiliares, tais como agentes umectantes ou emulsionantes, surfactantes, substâncias tamponantes de pH e semelhantes podem estar presentes nas composições. Outros componentes das composições farmacêuticas são os de origem petrolífera, animal, vegetal ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. Em geral, glicóis tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol são veículos líquidos preferidos, particularmente para soluções injetáveis.

[000190] As formulações injetáveis podem ser preparadas como soluções ou suspensões líquidas; formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em veículos líquidos antes da injeção também podem ser preparadas. A preparação também pode ser emulsionada ou encapsulada em lipossomas ou micropartículas tais como polilactídeo, poliglicólido ou copolímero para efeito adjuvante intensificado [Langer, *Science* 249: 1527, 1990 e Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28: 97-119, 1997]. As composições e agentes farmacológicos aqui descritos podem ser administrados na forma de uma injeção de depósito ou preparação de implante que pode ser formulada de modo a permitir uma liberação sustentada ou pulsátil do ingrediente ativo.

[000191] Formulações adicionais adequadas para outros modos de administração incluem formulações orais, intranasais e pulmonares, supositórios, aplicações transdérmicas e distribuição ocular. Para supositórios, ligantes e veículos incluem, por exemplo, polialquilenoglicóis ou triglicéridos; tais supositórios podem ser formados a partir de misturas contendo o ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,5% a cerca de 10%, de preferência

cerca de 1% a cerca de 2%. As formulações orais incluem excipientes, tais como qualidades farmacêuticas de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e carbonato de magnésio. A aplicação tópica pode resultar em administração transdérmica ou intradérmica. A administração transdérmica pode ser realizada usando um adesivo para a pele ou transferossomos. [Paul et al., Eur. J. Immunol. 25: 3521-24, 1995; Cevc et al., *Biochem. Biophys. Acta* 1368: 201-15, 1998].

[000192] Para fins de administração terapêutica oral, as composições farmacêuticas podem ser incorporadas com excipientes e utilizadas na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e semelhantes. Comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes também podem conter aglutinantes, excipientes, agente desintegrante, lubrificantes, deslizantes, agentes adoçantes e agentes aromatizantes. Alguns exemplos de ligantes incluem celulose microcristalina, goma adragante ou gelatina. Exemplos de excipientes incluem amido ou lactose. Alguns exemplos de agentes desintegrantes incluem ácido algínico, amido de milho e semelhantes. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio ou estearato de potássio. Um exemplo de deslizante é o dióxido de silício coloidal. Alguns exemplos de agentes adoçantes incluem sacarose, sacarina e semelhantes. Exemplos de agentes aromatizantes incluem hortelã-pimenta, salicilato de metila, aroma de laranja e semelhantes. Os materiais usados na preparação dessas várias composições devem ser farmaceuticamente puros e não tóxicos nas quantidades usadas. Em outra modalidade, a composição é administrada como um comprimido ou cápsula.

[000193] Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou para modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, os comprimidos podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter, além do ingrediente ativo, sacarose

como um agente adoçante, metila e propilparabenos como conservantes, um corante e um aromatizante como cereja ou laranja e semelhantes. Para administração vaginal, uma composição farmacêutica pode ser apresentada como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou spray.

[000194] A composição farmacêutica também pode ser administrada por administração nasal. Tal como aqui utilizado, a administração nasal ou a administração nasal inclui a administração da composição às membranas mucosas da passagem nasal ou cavidade nasal do paciente. Tal como aqui utilizado, as composições farmacêuticas para administração nasal de uma composição incluem quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos preparados por métodos bem conhecidos para serem administrados, por exemplo, como um spray nasal, gota nasal, suspensão, gel, pomada, creme ou pó. A administração da composição também pode ocorrer usando um tampão nasal ou esponja nasal.

[000195] Para administração tópica, as formulações adequadas podem incluir óleo biocompatível, cera, gel, pó, polímero ou outros veículos líquidos ou sólidos. Tais formulações podem ser administradas por aplicação direta aos tecidos afetados, por exemplo, uma formulação líquida para tratar a infecção do tecido conjuntival pode ser administrada gota a gota no olho do sujeito, ou uma formulação em creme pode ser administrada à pele.

[000196] A administração retal inclui a administração das composições farmacêuticas no reto ou intestino grosso. Isso pode ser feito usando supositórios ou enemas. As formulações de supositórios podem ser facilmente feitas por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, as formulações de supositório podem ser preparadas aquecendo a glicerina até cerca de 120 ^{o}C, dissolvendo a composição farmacêutica na glicerina, misturando a glicerina aquecida após o que água purificada pode ser adicionada e vertendo a mistura quente em um molde de supositório.

[000197] A administração transdérmica inclui a absorção percutânea da composição através da pele. As formulações transdérmicas incluem adesivos, pomadas, cremes, géis, pomadas e similares.

[000198] Além do significado usual da administração das formulações descritas neste documento a qualquer parte, tecido ou órgão cuja função principal é a troca gasosa com o ambiente externo, para os fins da presente invenção, "pulmonar" também significará incluir um tecido ou cavidade que é contingente ao trato respiratório, em particular, os seios da face. Para administração pulmonar, uma formulação de aerossol contendo o agente ativo, um spray de bomba manual, nebulizador ou inalador dosimetrado pressurizado, bem como formulações de pó seco, são contemplados. As formulações adequadas deste tipo também podem incluir outros agentes, tais como agentes antiestáticos, para manter os compostos divulgados como aerossóis eficazes.

[000199] Um dispositivo de liberação de fármaco para distribuição de aerossóis compreende uma lata de aerossol adequada com uma válvula de medição contendo uma formulação farmacêutica de aerossol conforme descrito e um invólucro de atuador adaptado para conter a lata e permitir a distribuição de fármaco. A lata no dispositivo de distribuição de fármaco tem um espaço superior que representa mais do que cerca de 15% do volume total da lata. Frequentemente, o composto pretendido para administração pulmonar é dissolvido, suspenso ou emulsificado em uma mistura de um solvente, surfactante e propulsor. A mistura é mantida sob pressão em um recipiente lacrado com válvula dosadora.

[000200] A invenção também abrange um método de tratamento de um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na homeostase de proteínas, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito neste

documento.

[000201] "Tratar" ou "tratamento" inclui prevenir ou retardar o início dos sintomas, complicações ou indícios bioquímicos de uma doença, aliviar ou melhorar os sintomas ou interromper ou inibir o desenvolvimento posterior da doença, condição ou distúrbio. Um “sujeito” é um animal a ser tratado ou em necessidade de tratamento. Um “paciente” é um sujeito humano que precisa de tratamento.

[000202] Uma "quantidade eficaz" refere-se à quantidade de um agente que é suficiente para alcançar um efeito desejado e/ou recitado. No contexto de um agente terapêutico, uma "quantidade eficaz" do agente terapêutico que é suficiente para melhorar um ou mais sintomas de um distúrbio e/ou prevenir o avanço de um distúrbio, causar a regressão do distúrbio e/ou atingir um efeito desejado.

[000203] Conforme usado neste documento, o termo "inibir" ou "diminuir" abrange causar uma diminuição líquida por meios diretos ou indiretos. O termo “aumentar” ou “aperfeiçoar” significa causar um ganho líquido por meios diretos ou indiretos.

[000204] A invenção abrange o tratamento de uma condição associada a uma disfunção na proteostase. Proteostase refere-se à homeostase de proteínas. A disfunção na homeostase da proteína é o resultado do dobramento incorreto da proteína, agregação da proteína, tráfego de proteína defeituosa ou degradação da proteína. Proteínas exemplares das quais pode haver uma disfunção na proteostase, por exemplo, que podem existir em um estado mal dobrado, incluem, mas não estão limitadas a, glucocerebrosidase, hexosamina A, regulador de condutância transmembranar de fibrose cística, aspartilglucosaminidase, α-galactosidase A, transportador de cisteína, ceramidase ácida, ácido aL-fucosidase, proteína protetora, catepsina A, β-glucosidase ácida, β-galactosidase ácida, iduronato 2-sulfatase, α-L-

iduronidase, galactocerebrosidase, α-manosidase ácida, β-manosidase ácida, arilsulfatase B, arilsulfatase A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase, β-galactosidase ácida, NPC-acetilglucosamina-1-fosfotransferase, esfingelina-1 ácida, α-glucosidase ácida, β-hexosamina B, heparina N-sulfatase, α-N-acetilglucosaminidase, polipeptídeo amilóide de ilhotas (IAPP ou amilina), α-glucosaminida N-acetiltransferase, N-acetilglucosamina-6-sulfatase sulfatase, a1 anti-tripsina, α-N-acetilgalactosaminidase, α-neuramidase, β-glucuronidase, β-hexosamina A e lipase ácida, poliglutamina, α-sinucleína, peptídeo Aβ, proteína tau, canal de potássio hERG, polipeptídeo amilóide dd ilhotas, transtirretina, Huntingtina, superóxido dismutase, proteína de ligação ao DNA TAR 43 (TDP-43), ataxina-3, superóxido dismutase (SOD) e rodopsina.

[000205] Em certas modalidades, a proteína é selecionada a partir do grupo que consiste em huntingtina, tau, alfa-sinucleína, α1 anti-tripsina e superóxido dismutase.

[000206] As doenças conformacionais de proteínas abrangem distúrbios de ganho de função e distúrbios de perda de função. Em uma modalidade, a doença conformacional da proteína é um distúrbio de ganho de função. Os termos "distúrbio de ganho de função", "doença de ganho de função", "ganho de distúrbio de função tóxica" e "ganho de doença de função tóxica" são usados neste documento de forma intercambíavel. Um distúrbio de ganho de função é uma doença distinguida por aumento da proteotoxicidade associada à agregação. Nessas doenças, a agregação excede a depuração dentro e/ou fora da célula. Doenças de ganho de função incluem, mas não estão limitadas a, doenças neurodegenerativas associadas à agregação de poliglutamina, doenças por corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, doenças de agregação associadas à transtiretina, doença de Alzheimer, doença de Machado-Joseph, angiopatia B-amilóide cerebral, degeneração das células ganglionares da retina, tautopatias (paralisia supranuclear progressiva,

degeneração corticobasal, degeneração lobar frontotemporal), hemorragia cerebral com amiloidose, doença de Alexander, serpinopatias, neuropatia amiloidótica familial, amidoidose sistêmica senil, amiloidose ApoAII, amiloidose familiar do tipo finlandes, amiloidose da lisoizma, amiloidose do fibrinogênio, amiloidose de diálise, miosite/miopatia ´por corpos de inclusão, catarata, carcinoma medular da tireoide, amiloidose atrial cardíaca, prolactinoma hipofisário, distrofia córnea lattice hereditária, líquen amiloidose cutânea, amiloidose lactoferrina corneana, amiloidose lactoferrina corneana, proteinose alveolar pulmonar, tumor odontogênico de amiloide, amiloide vesical seminal, doença falciforme, doença crítica miopatia, doença de von Hippel-Lindau, neuropatia espinocerebelar 1,síndrome de angelman,neuropatia por axônio gigante, miopatia por corpos de inclusão com doença óssea de Paget, demência frontotemporal (DFT) e doenças priônicas. As doenças neurodegenerativas associadas à agregação de poliglutamina incluem, mas não estão limitadas a, doença de Huntington,atrofia dentatorubral e pallidoluysiana, várias formas de ataxia espinocerebelar e atrofia muscular espinh$^{al\ e}$ bulbar. A doença de Alzheimer é distinguida pela formação de dois tipos de agregados: agregados extracelulares do peptídeo A□ e agregados intracelulares da proteína tau associada a microtúbulos. As doenças de agregação associadas à transtirretina incluem, por exemplo, amiloidoses sistêmicas senis e neuropatia amiloidótica familiar. As doenças por corpos de Lewy são distinguidas por uma agregação de proteína sinucleína-□ e incluem, por exemplo, doença de Parkinson. As doenças priônicas (também conhecidas como encefalopatias espongiformes transmissíveis ou EET) são distinguidas pela agregação de proteínas priônicas. Doenças priônicas humanas exemplares são doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), doença variante de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insônia familiar fatal e Kuru. Doenças neurodegenerativas adicionais incluem

tauopatias, Demência frontotemporal (DFT), demências (incluindo, mas não se limitando a, demência por corpos de Lewy (DLB), demência familiar, serpinopatias, demência da síndrome de Down), esclerose múltipla e dor neuropática.

[000207] Em uma outra modalidade, a doença de conformação de proteína é um distúrbio de perda de função. Os termos "doença de perda de função" e "distúrbio de perda de função" são usados neste documento de forma intercambíavel. As doenças de perda de função são um grupo de doenças distinguidas pelo dobramento ineficiente de uma proteína, resultando em degradação excessiva da proteína. As doenças de perda de função incluem, por exemplo, doenças de armazenamento lisossomal. As doenças de armazenamento lisossomal são um grupo de doenças distinguidas por uma deficiência de uma enzima lisossomal específica que pode ocorrer em uma variedade de tecidos, resultando no acúmulo de moléculas normalmente degradadas pela enzima deficiente. A deficiência de enzima lisossomal pode estar em uma hidrolase lisossomal ou em uma proteína envolvida no tráfego lisossomal. As doenças de armazenamento lisossomal incluem, mas não estão limitadas a, aspartilglucosaminúria, doença de Fabry, doença de Batten, Cistinose, Farber, fucosidose, galactasidosialidose, doença de Gaucher (incluindo tipos 1, 2 e 3), gangliosidose Gm1, doença de Hunter, doença de Hurler-Scheie, doença de Krabbe, α-manosidose, β-manosidose, doença de Maroteaux-Lamy, leucodistrofia metacromática, síndrome de Morquio A, síndrome de Morquio B, mucolipidose II, mucolipidose III, doença de Neimann-Pick (incluindo tipos A, B e C), doença de Pompe, doença de Sandhoff, síndrome de Sanfilippo (incluindo tipos A, B, C e D), doença de Schindler, doença de Schindler-Kanzaki, sialidose, síndrome decSly, doença de Tay-Sach e doença de Wolman.

[000208] Em ainda uma modalidade adicional, a doença associada

a uma disfunção na proteostase é uma miopatia. Em algumas modalidades, a miopatia é selecionada a partir do grupo que consiste em distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (BMD), atrofia muscular espinhal (AME), atrofia muscular espinhal-bulbar (SBMA), miosite por corpo de inclusão, ataxia de Freidreich, atrofia de múltiplos sistemas, ataxias espinocerebelares e seipinopatias.

[000209] Em outra modalidade, a doença associada a uma disfunção na proteostase é uma doença cardiovascular. As doenças cardiovasculares incluem, mas não estão limitadas a, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, restenose e arteriosclerose. As condições associadas a uma disfunção da proteostase também incluem condições isquêmicas, tais como lesão de isquemia/reperfusão, isquemia do miocárdio, angina estável, angina instável, acidente vascular cerebral, doença isquêmica do coração e isquemia cerebral.

[000210] Em ainda outra modalidade, a doença associada a uma disfunção na proteostase é diabetes e/ou complicações de diabetes, incluindo, mas não se limitando a, retinopatia diabética, cardiomiopatia, neuropatia, nefropatia e cicatrização de feridas prejudicada.

[000211] Em uma outra modalidade, a doença associada a uma disfunção na proteostase é uma doença ocular incluindo, mas não se limitando a, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), edema macular diabético (EMD), retinopatia diabética, glaucoma, catarata, retinite pigmentosa (RP) e degeneração macular seca.

[000212] Em algumas modalidades, a condição associada a uma disfunção na proteostase é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Huntington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, diabetes e complicações das mesmas, doenças oculares e câncer ou tumor.

[000213] Condições adicionais associadas a uma disfunção da proteostase incluem hemoglobinopatias, doenças inflamatórias, doenças dos filamentos intermediários, dano pulmonar induzido por fármacos e perda auditiva. A invenção também abrange métodos para o tratamento de hemoglobinopatias (tais como anemia falciforme), uma doença inflamatória (tal como doença inflamatória do intestino, colite, espondilite anquilosante), doenças dos filamentos intermediários (tais como doença hepática gordurosa não alcoólica e alcoólica) e dano pulmonar induzido por fármacos (tal como dano pulmonar induzido por metotrexato). A invenção também abrange métodos para tratar perda auditiva, tal como perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva induzida por aminoglicosídeo e perda auditiva induzida por cisplatina.

[000214] Além de condições associadas a uma disfunção na proteostase, o composto da presente invenção pode ser usado para tratar uma doença ou condição distinguida pela atividade deficiente da proteassoma ou atividade deficiente de outros componentes da via ubiquitina-proteassoma. Tais condições incluem, por exemplo, doença de Hippel-Lindau, ataxia espino-cerebelar 1, síndrome de Angelman, neuropatia por axônio gigante, miopatia por corpos de inclusão com doença de Paget e demência frontotemporal.

[000215] Em certas modalidades, a invenção abrange um método para o tratamento de uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência lobar frontotemporal (DLFT), paralisia supranuclear progressiva (PSP), esclerose lateral amiotrófica (ELA), ataxia espinocerebelar (AEC), retinite pigmentosa, doenças de príon e autismo.

[000216] Em certas modalidades, a invenção inclui métodos para o tratamento de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma

quantidade eficaz de qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmo e um segundo agente (por exemplo, um segundo agente terapêutico). Agentes coadministrados, compostos ou terapêuticas não precisam ser administrados exatamente ao mesmo tempo. Em certas modalidades, no entanto, qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmosão administrados substancialmente simultaneamente como o segundo agente. Por "substancialmente simultaneamente", entende-se que qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmo são administrados antes, ao mesmo tempo e/ou após a administração do segundo agente, e abrange, por exemplo, a administração dentro da mesma sessão de tratamento ou como parte do mesmo regime de tratamento. Segundos agentes exemplares incluem chaperonas farmacológicas e reguladores da proteostase (tais como aqueles descritos abaixo).

[000217] Em ainda aspectos adicionais, a invenção abrange um método para tratar uma condição caracterizada pela atividade deficiente da proteassoma ou deficiência de outros componentes da via ubiquitina-

proteassoma em um sujeito, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000218] Em uma modalidade adicional, a invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmo e um segundo agente, em que o segundo agente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma chaperona farmacológica e um regulador da proteostase. A invenção também abrange um método para tratar um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e um segundo agente, em que o segundo agente é uma chaperona farmacológica. Chaperones farmacológicos ou estabilizadores cinéticos referem-se a compostos que se ligam a um nível de estado estacionário existente da proteína mutante dobrada e aumentam quimicamente o equilíbrio de dobramento ao estabilizar a dobra [Bouvier, *Chem Biol* **14:** 241-242, 2007; Fan et al., *Nat Med* **5:** 112-115, 1999; Sawkar et al., *Proc Natl Acad Sci USA* **99:** 15428-15433, 2002; Johnson e Kelly, *Accounts of Chemical Research* **38:** 911-921, 2005]. A chaperona farmacológica é administrada em quantidade que em combinação com um composto aqui descrito em uma quantidade que é suficiente para tratar um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase. As chaperonas farmacológicas exemplares são descritas na Publicação do Pedido de Patente dos EUA nºs. 20080056994, 20080009516, 20070281975, 20050130972, 20050137223, 20050203019, 20060264467 e 20060287358, os conteúdos de

cada um dos quais são aqui incorporados por referência.

[000219] Em outra modalidade, a invenção é um método de tratamento de um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, compreendendo a administração ao referido paciente de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis, de qualquer dos mesmos, e um segundo agente, em que o segundo agente é um regulador de proteostase. O termo " regulador de proteostase" refere-se a pequenas moléculas, siRNA e produtos biológicos (incluindo, por exemplo, proteínas) que aumentam a homeostase da proteína celular. Por exemplo, os reguladores de proteostase podem ser agentes que influenciam a síntese de proteínas, dobramento, tráfego e vias de degradação. Os reguladores da proteostase englobam os agentes farmacológicos que estimulam a atividade de sinalização da resposta ao choque térmico (HSR). Os reguladores de proteostase funcionam por meio da manipulação de vias de sinalização, incluindo, mas não se limitando a, a resposta de choque térmico ou a resposta de proteína desdobrada, ou ambas, resultando na transcrição e tradução de componentes da rede de proteostase. Os reguladores de proteostase podem aumentar o dobramento, o tráfego e a função de proteínas (por exemplo, proteínas mutadas). Os reguladores de proteostase também podem regular as chaperonas de proteínas, regulando positivamente a transcrição ou tradução da chaperona de proteínas, ou inibindo a degradação da chaperona de proteínas. Os reguladores de proteostase podem influenciar a biologia do dobramento, muitas vezes pelo aumento coordenado nos níveis de enzima chaperona e de dobramento e macromoléculas que se ligam a conjuntos conformacionais parcialmente dobrados, permitindo assim sua progressão para intermediários com estrutura mais nativa e, finalmente, aumentando a concentração de proteína mutante dobrada para exportar. Em um aspecto, o

regulador de proteostase é distinto de uma chaperona em que o regulador de proteostase pode aumentar a homeostase de uma proteína mutada, mas não se liga à proteína mutada. Além disso, os reguladores de proteostase podem regular positivamente uma via de agregação ou uma atividade de desagregase. Os reguladores de proteostase exemplares são os celastróis, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} do tipo MG-132 e L (por exemplo, dilitiazem e verapamil). O termo "celastróis" refere-se a celastrol e seus derivados ou análogos, incluindo, mas não se limitando a, aqueles derivados de celastrol descritos em Westerheide et al., J Biol Chem, 2004. **279** (53): pág. 56053-60, cujos conteúdos são expressamente incorporados neste documento por referência. Os derivados de celastrol incluem, por exemplo, éster metílico de celastrol, diacetato de dihidrocelastrol, éter butílico de celastrol, dihidrocelastrol, éster benzílico de celastrol, primesterol, diacetato de primesterol e triacetato de celastrol. Em certos aspectos, o regulador de proteostase é um ativador de resposta ao choque térmico. Um ativador de resposta de choque térmico é um agente que ativa indiretamente ou diretamente a resposta de choque térmico, por exemplo, ativando direta ou indiretamente o fator de transcrição de choque térmico 1 (HSF1), inibindo Hsp90 e/ou ativando a expressão de chaperona (Westerheide et al., J Biol Chem, 2004. **279** (53): pág. 56053-60, cujos conteúdos são expressamente incorporados neste documento por referência). Os termos "ativador de resposta a choque térmico", "ativador de choque térmico", "indutor de resposta a choque térmico" e "indutor de choque térmico" são usados aqui indistintamente. Exemplos não limitativos de ativadores de resposta ao choque térmico são celastróis, fármacos antiinflamatórios não esteroidais, ansamicina, geldenamicina, radiciol, ácido glucurônico e tributilina. Os ativadores de resposta ao choque térmico também foram descritos, por exemplo, na Publicação do Pedido de Patente dos EUA nºs 20070259820, 20070207992, 20070179087, 20060148767, os conteúdos de cada um dos

quais são expressamente incorporados neste documento por referência. Em algumas modalidades, o ativador de resposta ao choque térmico é um ativador de resposta ao choque térmico de molécula pequena.

[000220] A invenção também abrange um método de tratamento de câncer ou um tumor em um paciente em necessidade, compreendendo a administração ao referido paciente de uma quantidade eficaz de qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula. A invenção abrange adicionalmente um método de tratamento de câncer ou um tumor em um paciente em necessidade, compreendendo a administração ao referido paciente de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito. Os cânceres que podem ser tratados de acordo com os métodos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, câncer de mama, câncer de cólon, câncer de pâncreas, câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer cervical, mieloma múltiplo, carcinoma basocelular, neuroblastoma, câncer hematológico, rabdomiossarcoma, câncer de fígado, câncer de pele, leucemia, carcinoma de células basais, câncer de bexiga, câncer endometrial, glioma, linfoma e câncer gastrointestinal.

[000221] Em outra modalidade, a invenção é um método de tratamento de câncer ou tumor que compreende a administração de qualquer composto de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto de Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto aqui descrito, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula deste em combinação com a administração de

um agente quimioterapêutico. Os agentes quimioterapêuticos que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, agentes alquilantes, tais como a ciclosfosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquila, tais como busulfan, improsulfan e piposulfan; aziridinas, tais como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas incluindo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina; mostardas de nitrogênio, tais como clorambucila, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila; nitrosureias, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tais como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabólitos, tais como metotrexato e 5-fluorouracila (5-FU); análogos de ácido fólico, tais como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; anogos de pirimidina, tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenais, tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforçador de ácido fólico, tais como ácido frolínico; aceglatona; glicosídeo aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucila; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina;

diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenameto; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazina; PSK®; razoxano; sizofiran; spirogermanium; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2',2''- triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por exemplo, paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) e docetaxel (TAXOTERE®; Aventis Antony, França); clorambucila; gencitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, tais como cisplatina e carboplatina; vinblastina; platina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbine; novantrone; teniposido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinóico; esperamicinas; capecitabina; e sais, ácidos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos anteriores. Também incluídos nesta definição estão os agentes anti-hormonais que atuam para regular ou inibir a ação de hormônios em tumores, tais como antiestrogênios, incluindo, por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazóis inibidores da aromatase, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY 117018, onapristona e toremifeno (Fareston); e antiandrógenos, tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida e goserelina; e sais, ácidos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos anteriores.

[000222] Em uma outra modalidade, a invenção é um método para tratar câncer ou tumor que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId)

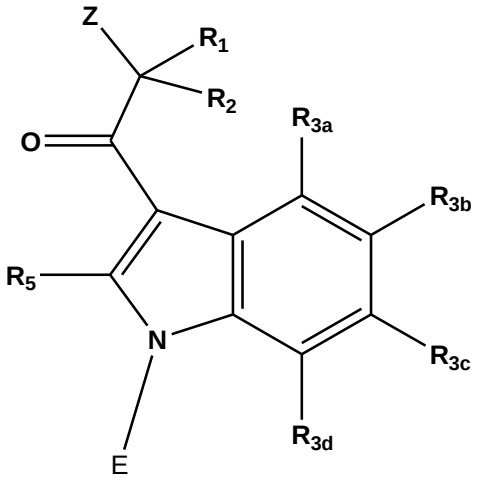
ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmo em combinação com terapia de radiação.

[000223] Em ainda uma modalidade adicional, a invenção é um método para tratar uma infecção viral que compreende administrar a um sujeito em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de qualquer composto das Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id); ou qualquer composto das Fórmulas (II), (IIa), (IIb) ou (IIc); ou qualquer composto das Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) ou qualquer composto descrito neste documento, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis de qualquer composto de qualquer fórmula do mesmo. Em certas modalidades, a infecção viral é uma infecção de um vírus da família dos flavivírus. Exemplos de vírus da família dos flavivírus incluem, por exemplo, vírus da Dengue, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite japonesa, vírus da febre amarela e vírus da encefalite transmitida por carrapatos. Em uma modalidade adicional, o vírus é o vírus La Crosse. Em outra modalidade, o vírus é o vírus da Dengue ou vírus do Nilo Ocidental.

MODALIDADES DA INVENÇÃO

[000224] Outras modalidades são fornecidas neste documento.

[000225] **Modalidade 1:** Composto tendo a Fórmula (IA):



(Ia);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$,

$NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[000226] **Modalidade 2:** Composto da modalidade 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, clatrato ou pró-fármaco do mesmo, caracterizado por R_5 ser uma C_1-C_4alquila opcionalmente substituída.

[000227] **Modalidade 3:** Composto da modalidade 1, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_5 ser metila.

[000228] **Modalidade 4:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 3, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_1 e R_2 serem, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída.

[000229] **Modalidade 5:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 3, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_1 e R_2 serem cada um hidrogênio.

[000230] **Modalidade 6:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 5, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser uma heteroarila opcionalmente substituída.

[000231] **Modalidade 7:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 5, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser uma arila opcionalmente substituída.

[000232] **Modalidade 8:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 5, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser uma fenila opcionalmente substituída.

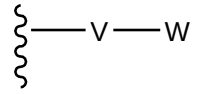
[000233] **Modalidade 9:** Composto de qualquer uma das

modalidades 1 a 5, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,caracterizado por E ser uma fenila para-substituída, em que a fenila é opcionalmente ainda substituída.

[000234] **Modalidade 10:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 9, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por cada um de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ e OR_c.

[000235] **Modalidade 11:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 10, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3a} e R_{3d} serem cada um hidrogênio.

[000236] **Modalidade 12:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 11, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3c} ser:



;

V ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno, C_2-C_6alquinileno, cada um opcionalmente substituído;

W ser selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

R_m ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico

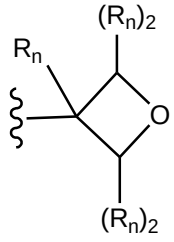
opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

p ser 0, 1 ou 2.

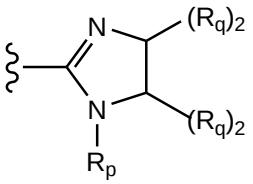
[000237] **Modalidade 13:** Composto da modalidade 12, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído.

[000238] **Modalidade 14:** Composto da modalidade 12, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_2-C_4alquileno opcionalmente substituído.

[000239] **Modalidade 15:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



e



;

cada R_n e R_q R serem selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-

C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[000240] **Modalidade 16**: Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser $S(O)_pR_m$.

[000241] **Modalidade 17:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser $S(O)_2R_m$, em que R_m é uma C_1-C_6alquila opcionalmente substituída, ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

[000242] **Modalidade 18:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser SR_m, em que R_m é uma C_1-C_6alquila opcionalmente substituída, ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

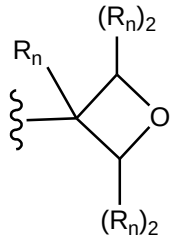
[000243] **Modalidade 19:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser CN.

[000244] **Modalidade 20:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser heteroarila opcionalmente substituída.

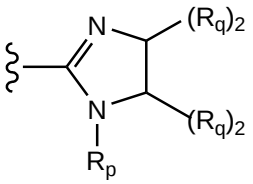
[000245] **Modalidade 21:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser heterocíclico

opcionalmente substituído.

[000246] **Modalidade 22:** Composto de qualquer uma das modalidades 12 a 14, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



e



;

cada R_q e R_n serem selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[000247] **Modalidade 23:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-

heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

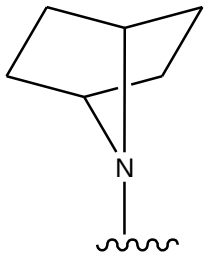
[000248] **Modalidade 24:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9 membros opcionalmente substituído.

[000249] **Modalidade 25:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído.

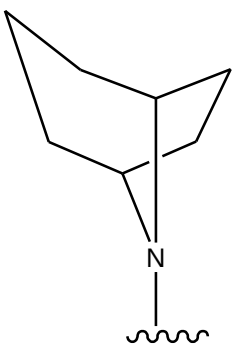
[000250] **Modalidade 26:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído.

[000251] **Modalidade 27:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 8 membros opcionalmente substituído.

[000252] **Modalidade 28:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

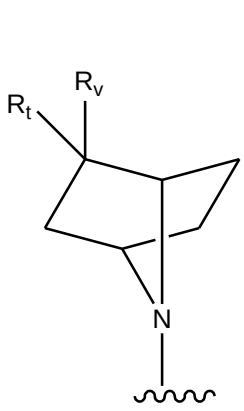


e

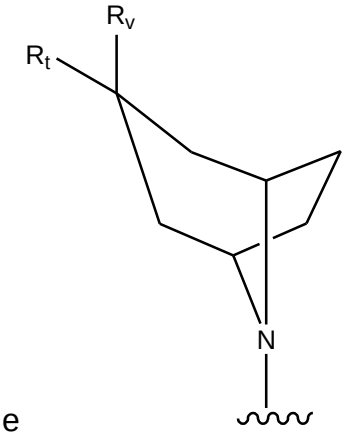


; cada opcionalmente substituído.

[000253] **Modalidade 29:** Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 22, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



e



;

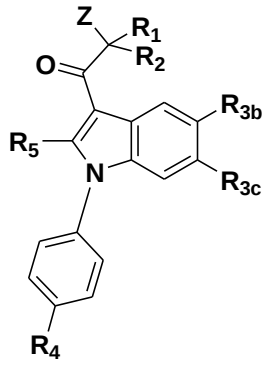
em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída.

[000254] **Modalidade 30:** Composto da modalidade 29, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída e OR_c.

[000255] **Modalidade 31:** Composto da modalidade 1, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ter a Fórmula (Ib):



(Ib),

em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila, opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que os substituintes de Z opcionalmente substituído, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 e R_5 são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[000256] **Modalidade 32:** Composto da modalidade 31, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3b} ser hidrogênio.

[000257] **Modalidade 33:** Composto da modalidade 31 ou 32, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[000258] **Modalidade 34:** Composto da modalidade 31 ou 32, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em

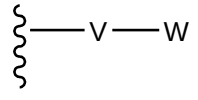
halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[000259] **Modalidade 35:** Composto da modalidade 31 ou 32, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser Cl.

[000260] **Modalidade 36:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 35, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3c} ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ e OR_c.

[000261] **Modalidade 37:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 35, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3c} ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída e C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída.

[000262] **Modalidade 38:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 35, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3c} ser:



;

V ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno, C_2-C_6alquinileno, cada um opcionalmente substituído;

W ser selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

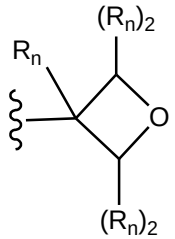
R_m ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-

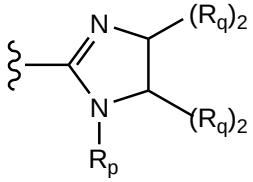
C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

p ser 0, 1 ou 2.

[000263] **Modalidade 39:** Composto da modalidade 38, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído.

[000264] **Modalidade 40:** Composto da modalidade 38, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_2-C_4alquileno opcionalmente substituído.

[000265] **Modalidade 41:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, 

, e 

;

cada R_q e R_n serem selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[000266] **Modalidade 42:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser $S(O)_pR_m$.

[000267] **Modalidade 43:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser $S(O)_2R_m$, em que R_m é uma C_1-C_6 opcionalmente substituída.

[000268] **Modalidade 44:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser SR_m, em que R_m é um opcionalmente substituído, C_1-C_6alquila ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

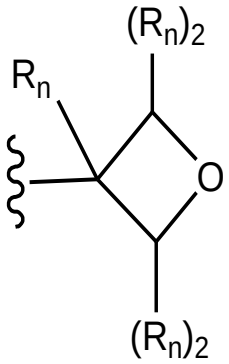
[000269] **Modalidade 45:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser CN.

[000270] **Modalidade 46:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser heteroarila opcionalmente substituída.

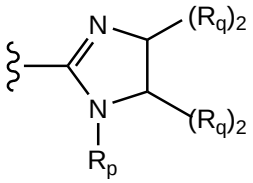
[000271] **Modalidade 47:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,caracterizado por W ser heterocíclico

opcionalmente substituído.

[000272] **Modalidade 48:** Composto de qualquer uma das modalidades 38 a 40, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



e



;

em que cada um de R_n e R_q é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente

substituída.

[000273] **Modalidade 49:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituída.

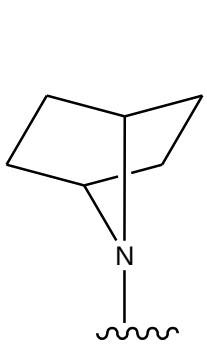
[000274] **Modalidade 50:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9 membros opcionalmente substituído.

[000275] **Modalidade 51:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído.

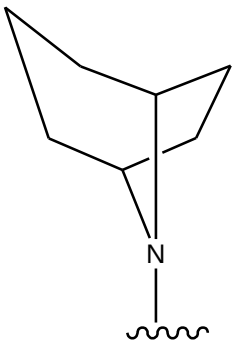
[000276] **Modalidade 52:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído.

[000277] **Modalidade 53:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 8 membros opcionalmente substituído.

[000278] **Modalidade 54:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

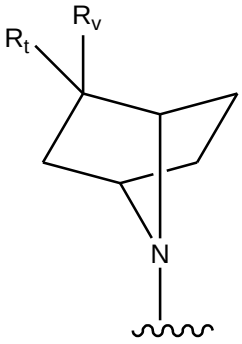


e

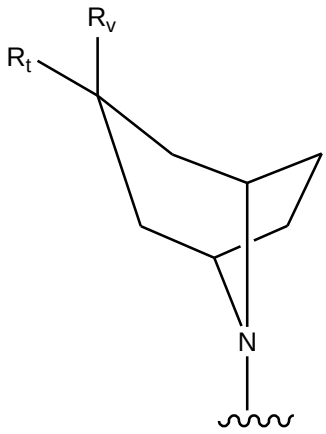


; cada opcionalmente substituído.

[000279] **Modalidade 55:** Composto de qualquer uma das modalidades 31 a 48, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



e



;

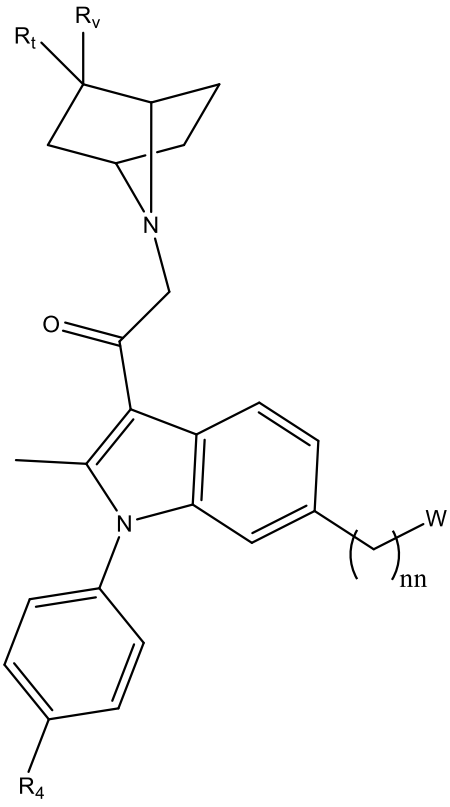
em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída.

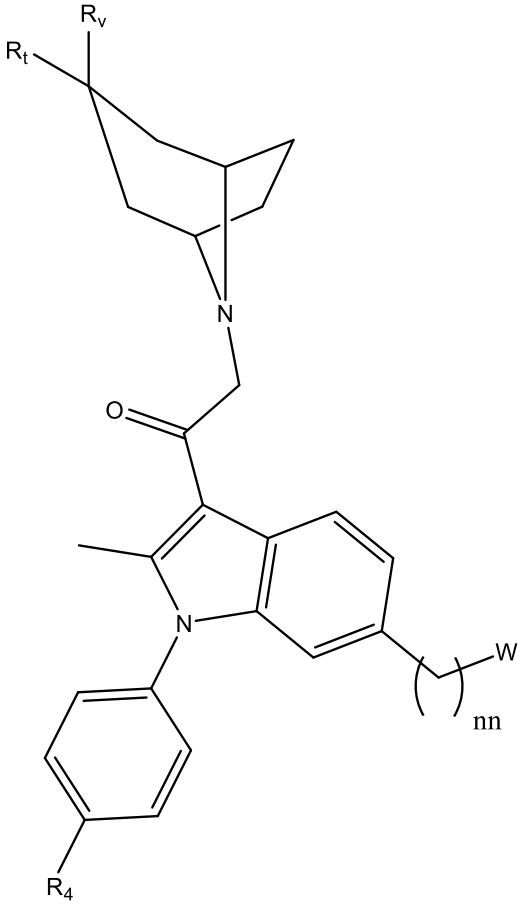
[000280] **Modalidade 56:** Composto da modalidade 55, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila, opcionalmente substituída e OR_c.

[000281] **Modalidade 57:** Composto da modalidade 1, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,, caracterizado pelo composto ter a Fórmula (Ic) ou Fórmula (Id):



(Ic)

e



(Id)

;

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente

substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente, substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d;

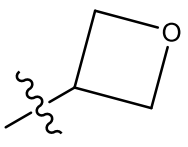
W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

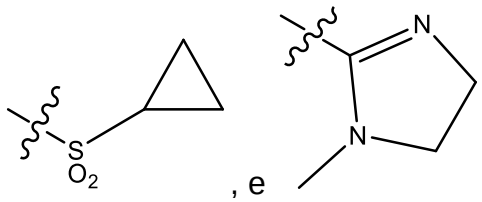
nn é 1, 2 ou 3; e

p é 0, 1 ou 2.

[000282] **Modalidade 58:** Composto da modalidade 57, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t e R_v serem independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, $-OCH_3$ e $-C(CH_3)_3$.

[000283] **Modalidade 59:** Composto, de acordo com a modalidade 57 ou 58, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser cloro.

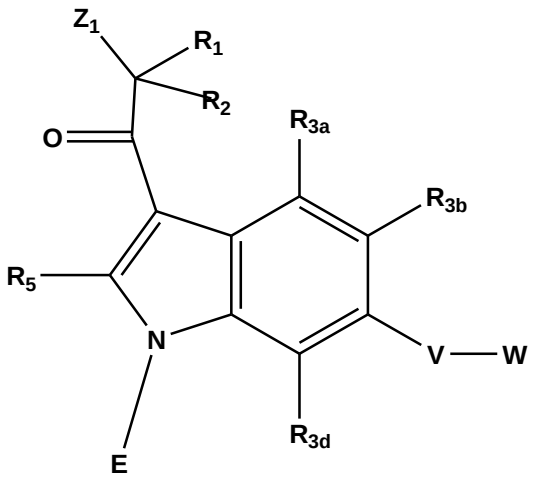
[000284] **Modalidade 60:** Composto de qualquer uma das modalidades 57 a 59, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em $-SO_2CH_3$, CN, ,



, e .

[000285] **Modalidade 61:** Composto da modalidade 1, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir do grupo que consiste em 1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 8A, 10A, 11A, 12A, 13A, 15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A, 31A, 32A, e 33A.

[000286] **Modalidade 62:** Composto tendo a Fórmula (II):



(II)

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

E é selecionado a partir do grupo que consiste em arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

Z_1 é um N-heterocíclico opcionalmente substituído;

cada um dos R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

V é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alcinileno, cada um opcionalmente substituído;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

em que substituintes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} e R_5, opcionalmente substituídos, são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2- C_{10} alcenila, C_2-C_{10}

alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

R_m é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada n ser independentemente 0, 1 ou 2; e

p é 0, 1 ou 2.

[000287] **Modalidade 63:** Composto da modalidade 62, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_1 e R_2 serem, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída.

[000288] **Modalidade 64:** Composto da modalidade 62, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_1 e R_2 serem cada um hidrogênio.

[000289] **Modalidade 65:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 64, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_5 ser uma C_1-C_4alquila opcionalmente substituída.

[000290] **Modalidade 66:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 64, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_5 ser metila.

[000291] **Modalidade 67:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 66, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser uma fenila opcionalmente substituída.

[000292] **Modalidade 68:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 66, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser uma fenila para-substituída, em que a fenila é ainda opcionalmente substituída.

[000293] **Modalidade 69:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 66, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por E ser fenila substituída na posição para com R_4, em que R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio opcionalmente substituído, C_1-C_{10}alquila

opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituída.

[000294] **Modalidade 70:** Composto da modalidade 69, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[000295] **Modalidade 71:** Composto da modalidade 69, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d.

[000296] **Modalidade 72:** Composto da modalidade 69, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser Cl.

[000297] **Modalidade 73:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser um N-heterocíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[000298] **Modalidade 74:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser um N-heterocíclico de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

[000299] **Modalidade 75:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser selecionado a partir do grupo que consiste em 1-pirrolidinila opcionalmente substituída e 1-piperidinila opcionalmente substituída.

[000300] **Modalidade 76:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído.

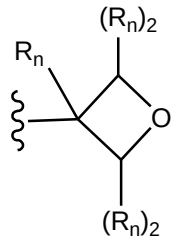
[000301] **Modalidade 77:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

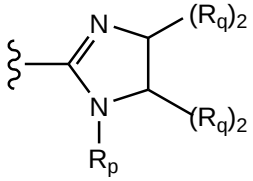
[000302] **Modalidade 78:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 72, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z_1 ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído.

[000303] **Modalidade 79:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 78, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído.

[000304] **Modalidade 80:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 78, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por V ser um C_2-C_4alquileno opcionalmente substituído.

[000305] **Modalidade 81:** Composto de qualquer uma das modalidades 62-80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado

a partir do grupo que consiste em $S(O)_{p-Rm,}CN$,  , e

 ;

cada R_q e R_n serem selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

[000306] **Modalidade 82:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser $S(O)_pR_m$.

[000307] **Modalidade 83:** Composto da modalidade 81, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

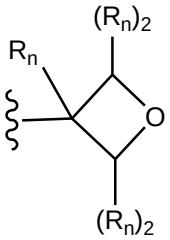
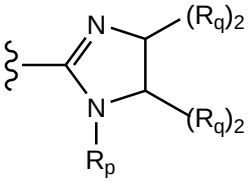
caracterizado por R_m ser uma C_1-C_6alquila opcionalmente substituída ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

[000308] **Modalidade 84:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser SR_m, em que R_m é uma C_1-C_6alquila opcionalmente substituída ou uma C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

[000309] **Modalidade 85:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser CN.

[000310] **Modalidade 86:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser uma heteroarila opcionalmente substituída.

[000311] **Modalidade 87:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser um heterocíclico opcionalmente substituído.

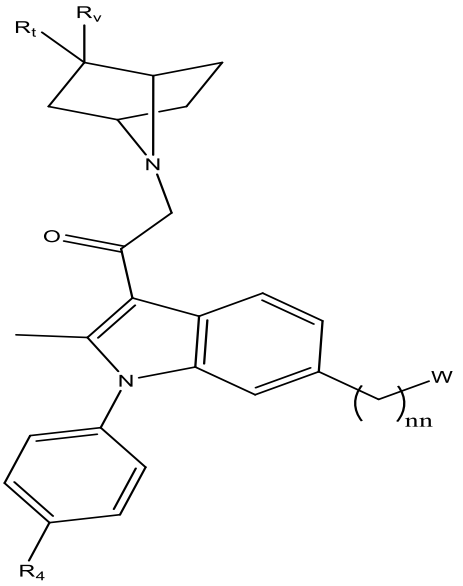
[000312] **Modalidade 88:** Composto de qualquer uma das modalidades 62 a 80, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em:  e ;

cada R_q e R_n serem selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente

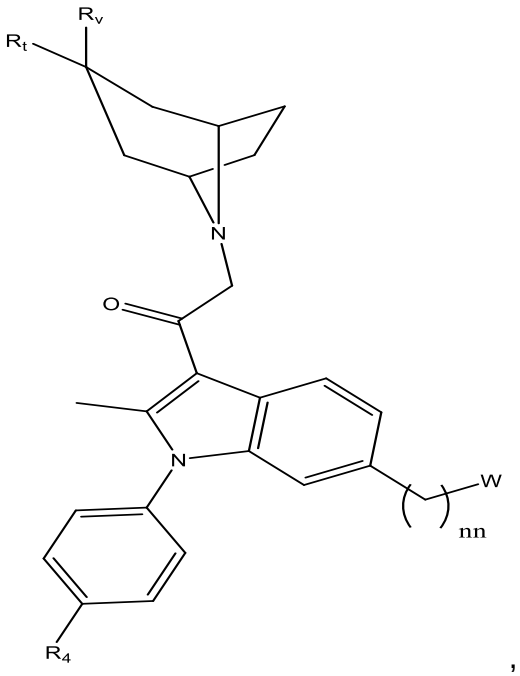
substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída; e

R_p ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída.

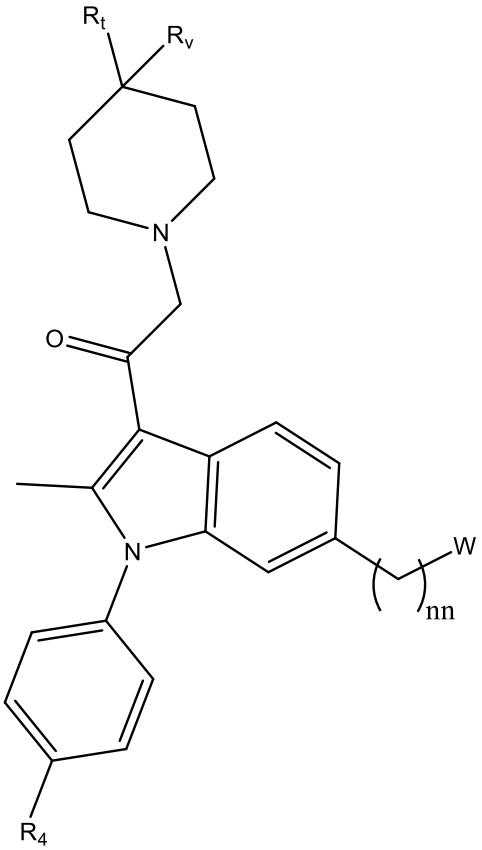
[000313] **Modalidade 89:** Composto da modalidade 62, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ter a Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) ou Fórmula (IIc):



(IIa)



(IIb)



,

(IIc)

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente, substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, N_3,

$C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 e NR_dR_d;

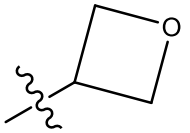
W é selecionado a partir do grupo que consiste em $S(O)_pR_m$, CN, heteroarila opcionalmente substituída e heterocíclico opcionalmente substituído;

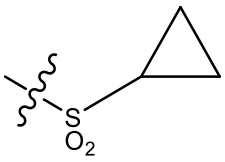
nn é 1, 2 ou 3; e

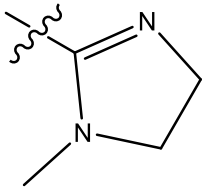
p é 0, 1 ou 2.

[000314] **Modalidade 90:** Composto da modalidade 89, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t e R_v serem independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, $-OCH_3$ e $-C(CH_3)_3$.

[000315] **Modalidade 91:** Composto da modalidade 89 ou 90, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser cloro.

[000316] **Modalidade 92:** Composto de qualquer uma das modalidades 89 a 91, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por W ser selecionado a partir do grupo que consiste em $–SO_2CH_3$, -CN, 

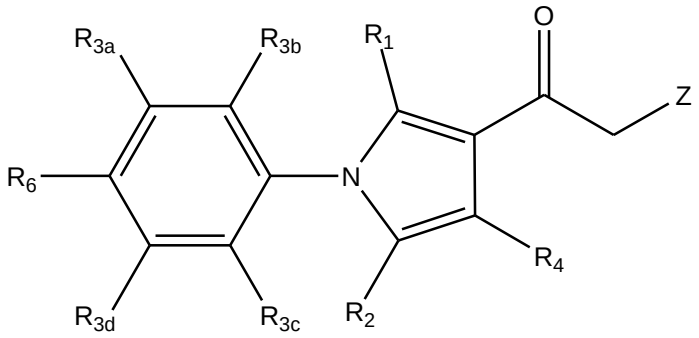
, 

, 

e .

[000317] **Modalidade 93:** Composto da modalidade 62, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ser selecionado do grupo que consiste em 1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A 8A, 9A, 10A, 11A, 12A, 13A, 14A, 15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A, 31A, 32A, e 33A.

[000318] **Modalidade 94:** Composto tendo a Fórmula (III):



(III);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e halo;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_6 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, halo, e CN; e

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído; e

em que substituintes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_6 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a

partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

[000319] **Modalidade 95:** Composto da modalidade 94, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_1 ser uma C_1-C_4alquila opcionalmente substituída.

[000320] **Modalidade 96:** Composto da modalidade 94, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

caracterizado por R_1 ser metila.

[000321] **Modalidade 97:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída e C_3-C_{12},cicloalcenila opcionalmente substituída.

[000322] **Modalidade 98:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6alcenila opcionalmente substituída, e C_2-C_6alquinila opcionalmente substituída.

[000323] **Modalidade 99:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser C_1-C_6alquila, C_2-C_6 alcenila, ou C_2-C_6alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$, $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{e1}$, tri(C_1-C_4alquila)sililа, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída;

cada R_{c1} R_{e1} ser independentemente selecionado a partir do grupo

que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterociclíco de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

cada Rd_1 ser selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10}alcóxi, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; ou dois grupos R_{d1} geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído ou uma heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

cada n ser independentemente 0, 1 ou 2.

[000324] **Modalidade 100:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser C_1-C_6alquila, C_2-C_6alcenila, ou C_2-C_6alquinila, substituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}, cicloalcenila opcionalmente substituída, halogênio, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, heterociclíco de 4 a 12 membrps, CN, e tri(C_1-C_4alquil)silila.

[000325] **Modalidade 101:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco

farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser C_3-C_{12}cicloalquila ou C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, heterociclíco de 4 a 12 membros, tri(C_1-C_4alquil)silila; e

R_{e1} ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída.

[000326] **Modalidade 102:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituída.

[000327] **Modalidade 103:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser C_1-C_6alquila.

[000328] **Modalidade 104:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser metila.

[000329] **Modalidade 105:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser uma C_1-

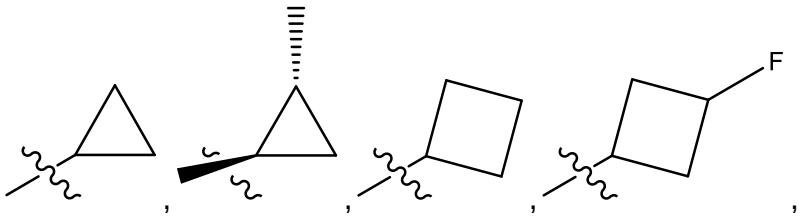
C_6haloalquila.

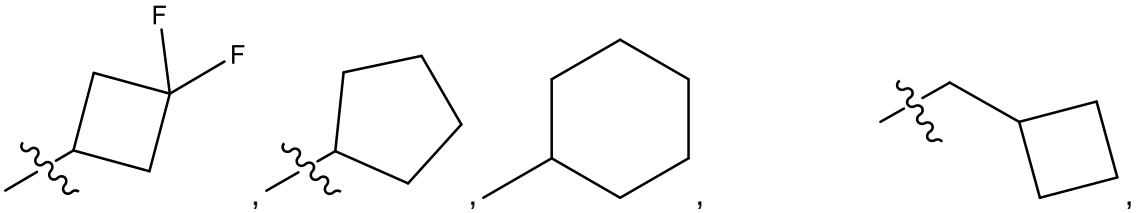
[000330] **Modalidade 106:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser halo.

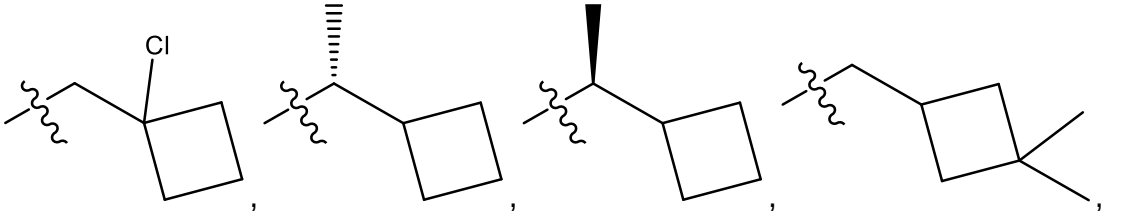
[000331] **Modalidade 107:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser Br, Cl ou F.

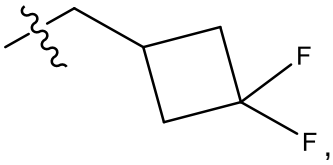
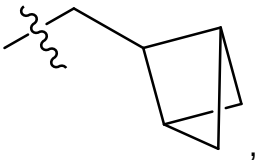
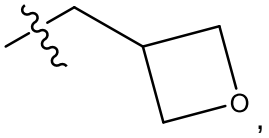
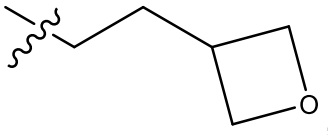
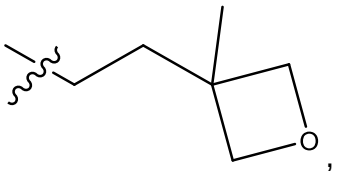
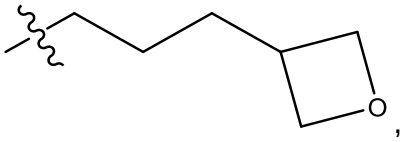
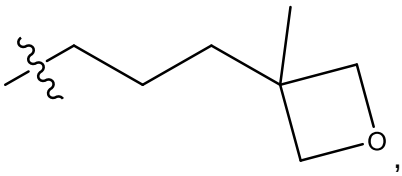
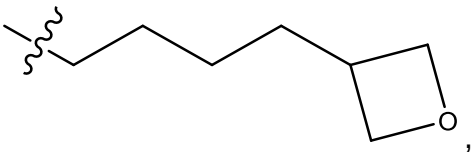
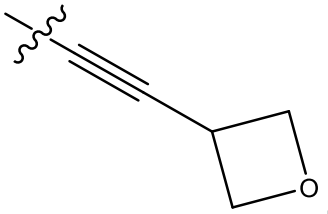
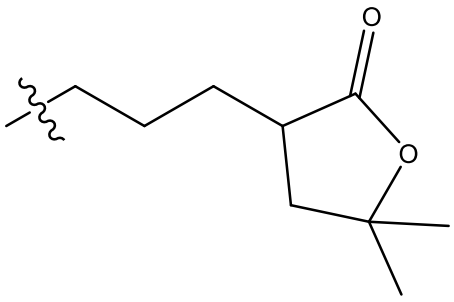
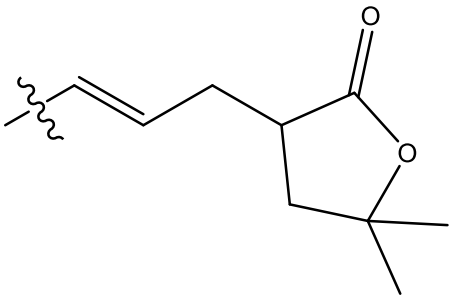
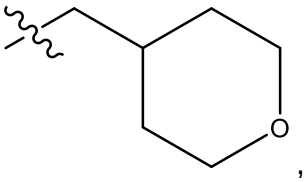
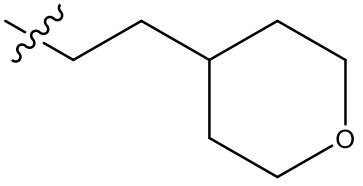
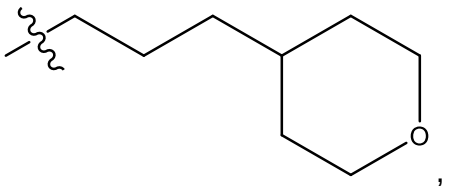
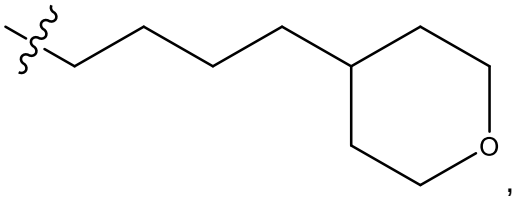
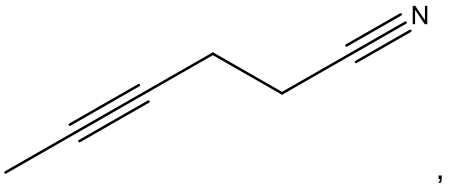
[000332] **Modalidade 108:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser CN.

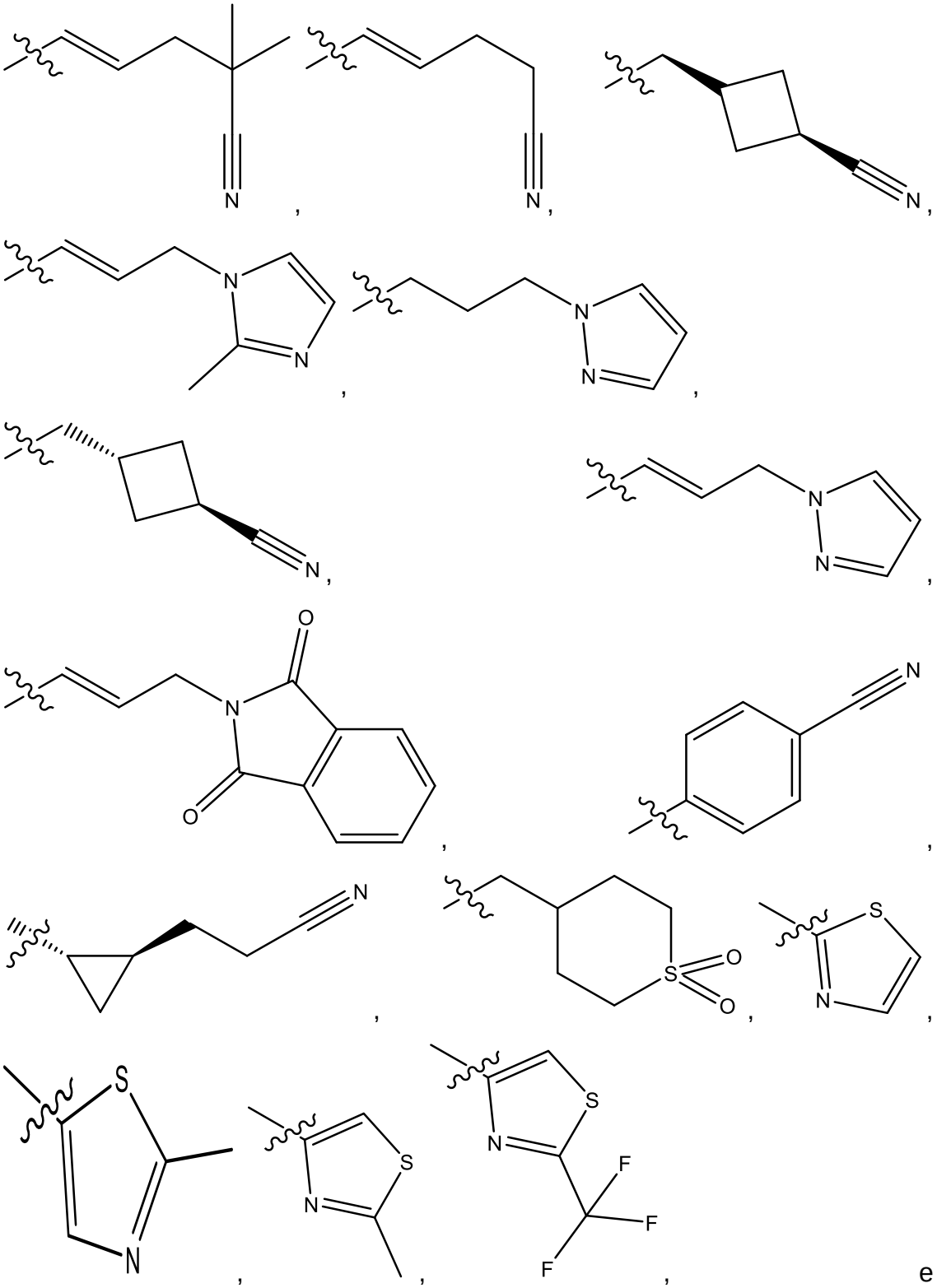
[000333] **Modalidade 109:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 96, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $CH_2OCH_2CH_2CN$,



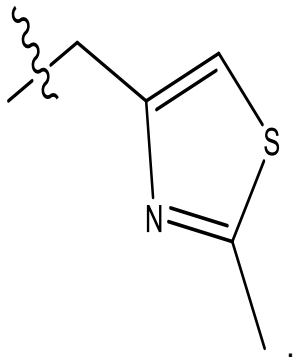





F
F
,

,

O
,

O
,

O
,

O
,

O
,

O
,

O
,

O
O
,

O
O
,

O
,

O
,

O
,

O
,

N
,



e



[000334] **Modalidade 110:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 109, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_6 ser selecionado a partir do grupo que consiste em CN e halo.

[000335] **Modalidade 111:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 109, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_6 ser selecionado a partir do grupo que consiste em CN e Cl.

[000336] **Modalidade 112:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 109, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_6 ser CN.

[000337] **Modalidade 113:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} serem, cada um, hidrogênio.

[000338] **Modalidade 114:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3a} e R_{3d} serem cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6alquila opcionalmente substituída, CN e halo, e R_{3b} e R_{3c} serem, cada um, hidrogênio.

[000339] **Modalidade 115:** Composto de qualquer uma das

modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4alquila opcionalmente substituída, halo e CN.

[000340] **Modalidade 116:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser hidrogênio.

[000341] **Modalidade 117:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser F, Cl ou Br.

[000342] **Modalidade 118:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser F.

[000343] **Modalidade 119:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser metila ou etila.

[000344] **Modalidade 120:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser metila.

[000345] **Modalidade 121:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser uma C_1-C_4haloalquila.

[000346] **Modalidade 122:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 112, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco

farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser –Cl, -F, -Br, -CN, metila, etila, $-CF_3$, ou $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$.

[000347] **Modalidade 123:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[000348] **Modalidade 124:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de grupo que consiste em C_1-C_{10}alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10}alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalquila, opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_{c2}, $NR_{d2}R_{d2}$, $C(O)OR_{e2}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e2}$, $C(O)C(O)R_{e2}$, $C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $N(R_{d2})(COOR_{e2})$, $NR_dC(O)C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $OC(O)OR_{e2}$, $(C=NR_{d2})R_{e2}$, $OC(O)R_e$, heterocíclico de 4 a 12 membros, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída;

cada R_{c2} e R_{e2} ser selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membro opcionalmente substituída;

cada R_{d2} ser selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcoxi opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros; ou dois grupos R_d geminais são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído ou uma heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

n ser 0, 1 ou 2;

[000349] **Modalidade 125:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$.

[000350] **Modalidade 126:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4alquila, OH, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 e C_1-C_4alquila substituída com OH ou OCH_3.

[000351] **Modalidade 127:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco

farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4alquila opcionalmente substituída, OH e haloalquila.

[000352] **Modalidade 128:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros não substituído.

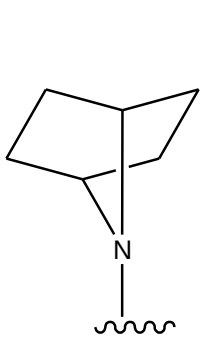
[000353] **Modalidade 129:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 9 membros opcionalmente substituído.

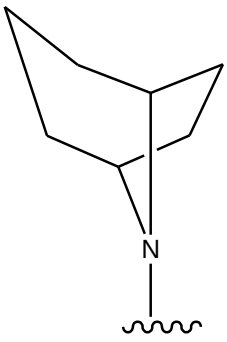
[000354] **Modalidade 130:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 8 membros opcionalmente substituído.

[000355] **Modalidade 131:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído.

[000356] **Modalidade 132:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por ser um N-heterocíclico em ponte de 8 membros opcionalmente substituído.

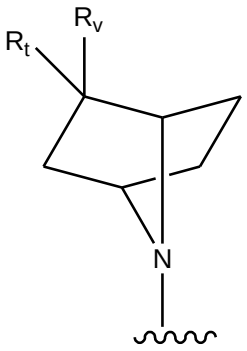
[000357] **Modalidade 133:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

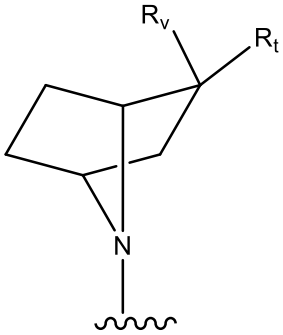


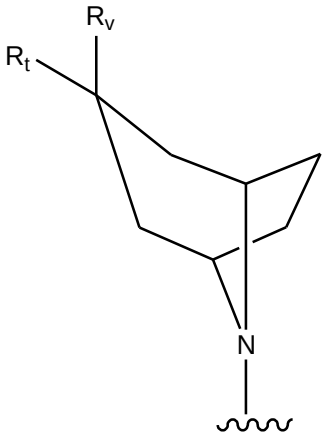
e


; cada opcionalmente substituído.

[000358] **Modalidade 134:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:



,


, e


;

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2;}$

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída; e

cada R_{c2} e R_{e2} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila

opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila com 4 a 12 membros opcionalmente substituída.

[000359] **Modalidade 135:** Composto da modalidade 134, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila e OR_{c2}.

[000360] **Modalidade 136:** Composto da modalidade 134, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4alquila, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 e C_1-C_4alquila substituída com OH ou OCH_3.

[000361] **Modalidade 137:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 ser metila; R_2 ser metila; R_4 ser halo; e R_6 ser CN.

[000362] **Modalidade 138:** Composto da modalidade 137, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} serem, cada um, hidrogênio.

[000363] **Modalidade 139:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 7 ou 8 membros opcionalmente substituído.

[000364] **Modalidade 140:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 7 membros opcionalmente substituído.

[000365] **Modalidade 141:** Composto da modalidade 140, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_4 ser F.

[000366] **Modalidade 142:** Composto de qualquer uma das modalidades 94 a 122, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído; R_1 ser metila; R_2 ser metila; R_4 ser hidrogênio; e R_6 ser CN.

[000367] **Modalidade 143:** Composto da modalidade 94, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por:

Z ser um N-heterocíclico em ponte de 6 a 10 membros opcionalmente substituído;

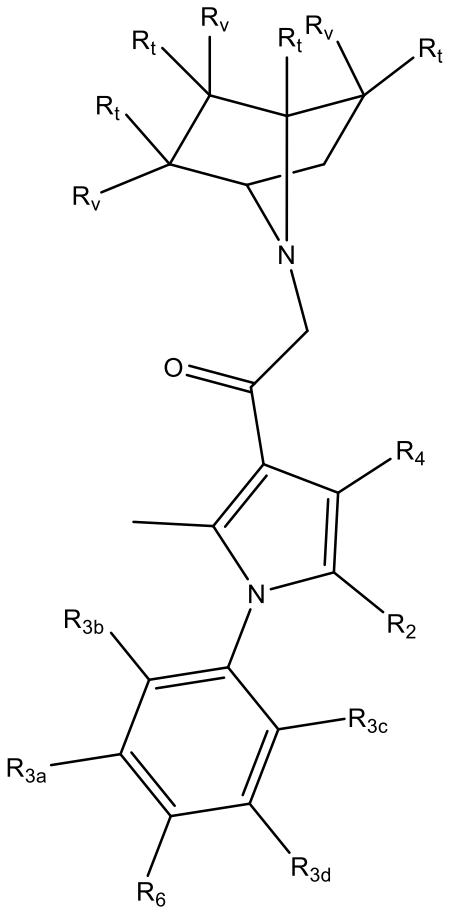
R_1 ser metila;

R_4 ser hidrogênio;

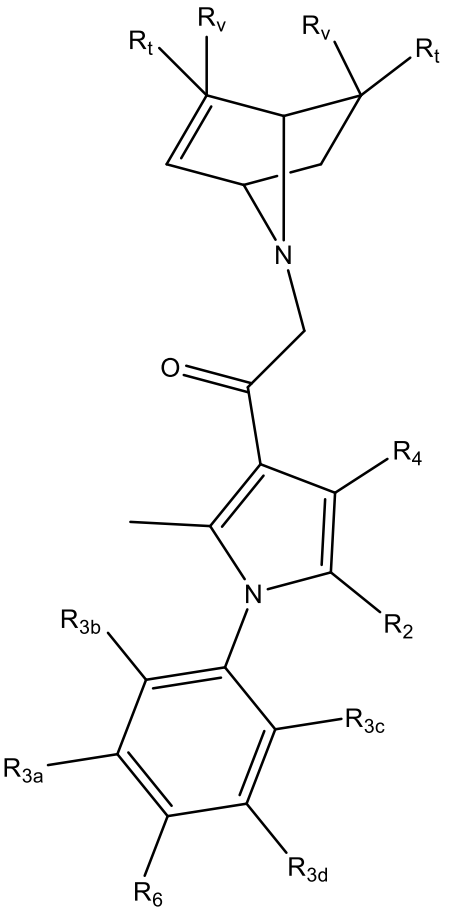
R_6 ser CN; e

R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6alcenila, e C_2-C_6alquinila, cada uma substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_3-C_{12}cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}cicloalcenila opcionalmente substituída, halo, OR_c, $S(O)_nR_e$, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, CN, e tri (C_1-C_4alquil)silila.

[000368] **Modalidade 144:** Composto da modalidade 94, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ter a Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId) ou Fórmula (IIIe):

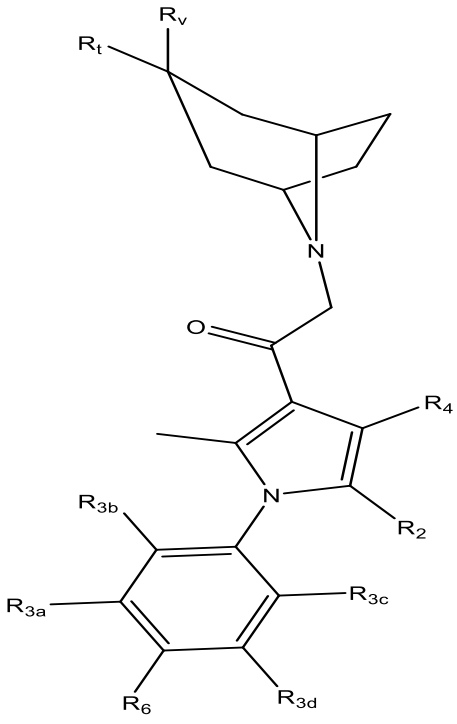


,

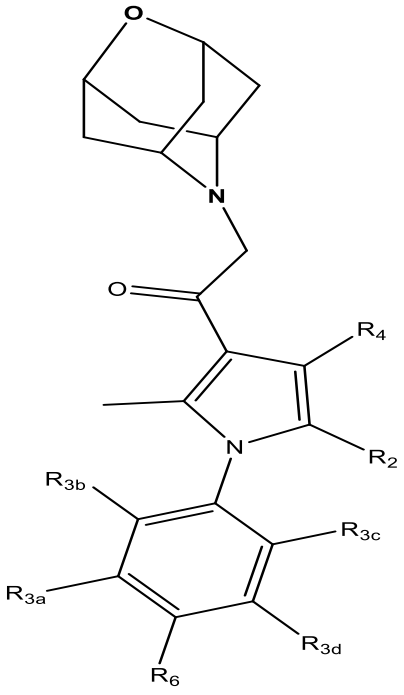


,

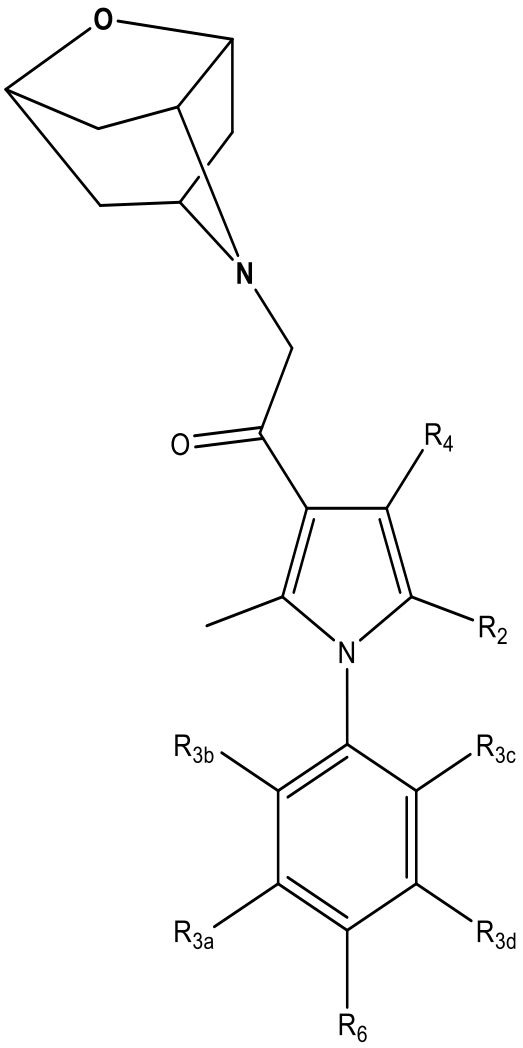
(IIIa) (IIIb)



,



(IIIc) (IIId)



(IIIe);

em que:

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2}, $C(O)OR_{e2}$, ou quaisquer dois de R_t em conjunto formar um heterocíclico de 5 membros ou de 6 membros;

R_v é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída; e

cada R_{c2} e R_{e2} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente

substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterociclo com 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membro opcionalmente substituída;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

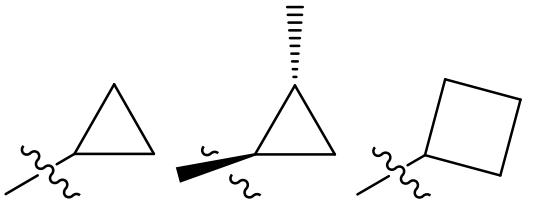
R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um independentemente hidrogênio ou flúor;

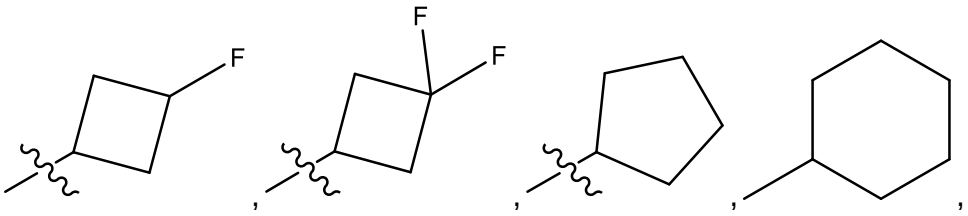
R_4 é –H, –Cl, -F, -Br, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, ou –$CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$; e

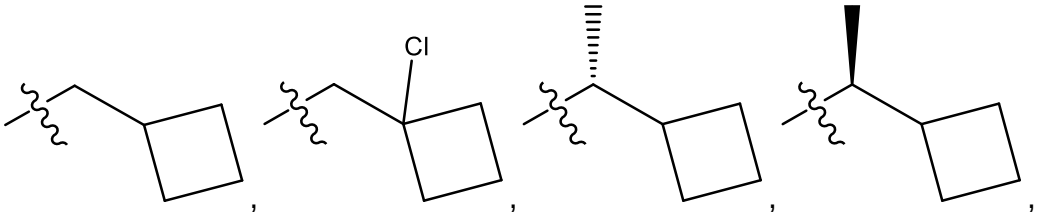
R_6 é CN ou Cl.

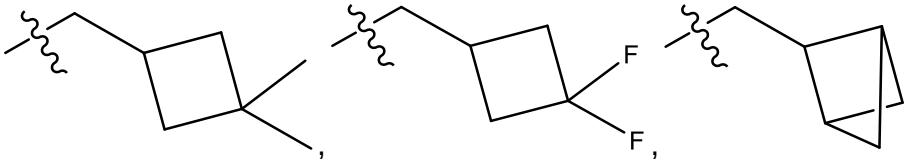
[000369] **Modalidade 145:** Composto da modalidade 144, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_t e R_v serem independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, -CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -$CH(CH_3)OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -COOH, -OCH_3, -OCF_3, -$C(CH_3)_3$, and -$C(CF_3)_3$ ou quaisquer dois R_t forarem em conjunto –CH_2OCH_2– ou –CH_2CH_2O–.

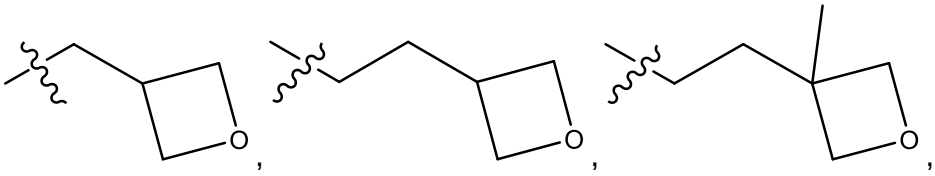
[000370] **Modalidade 146:** Composto da modalidade 144 ou modalidade 145, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em -Cl, -Br, –CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –$CH(CH_3)CH_2CH_3$, –$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CH_2CF_3, -CN, -$CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, –$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, –$CH_2CH_2CH_2OCF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, –$CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, –CH=$CHCH_2NH_2$, –CH=$CHCH_2SO_2CH_3$, -$CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_2CN$, -

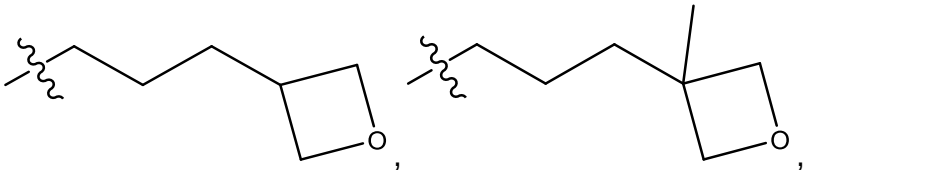
$CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$, 

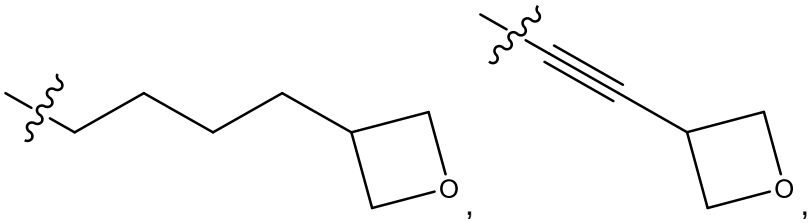


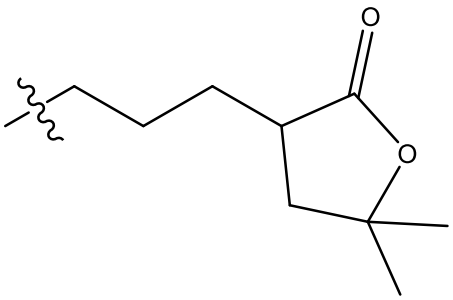
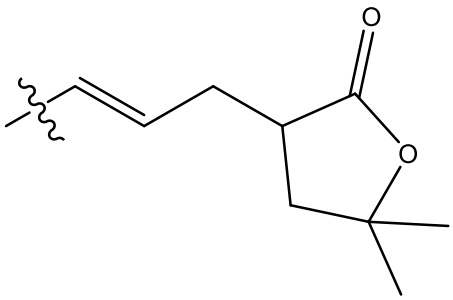
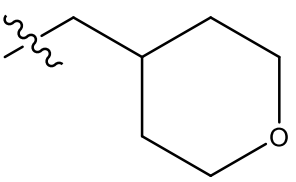
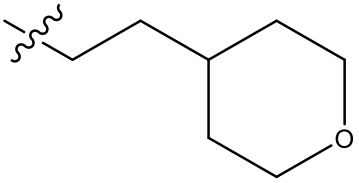
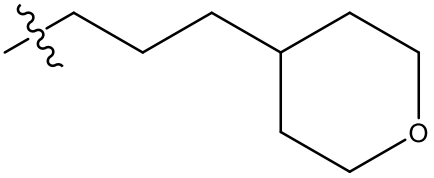
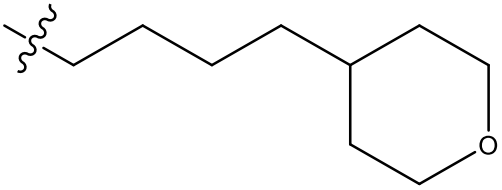
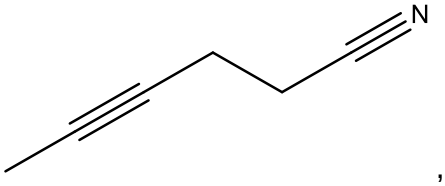
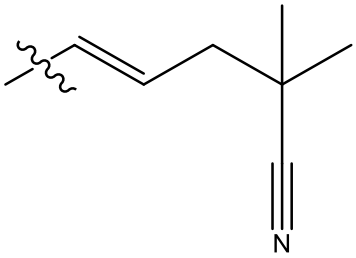
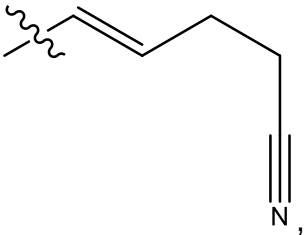
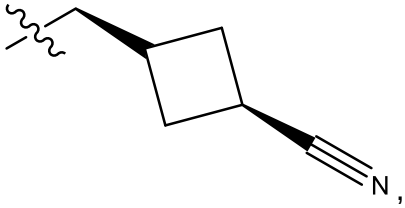
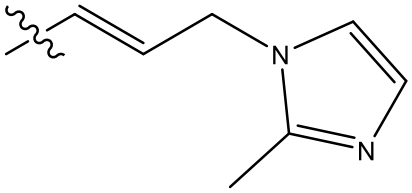
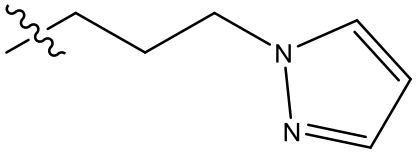
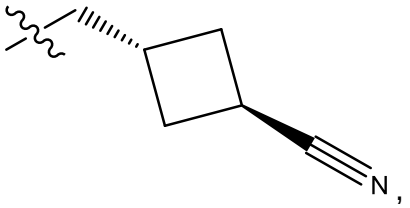
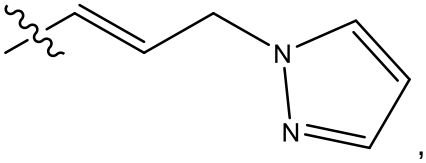
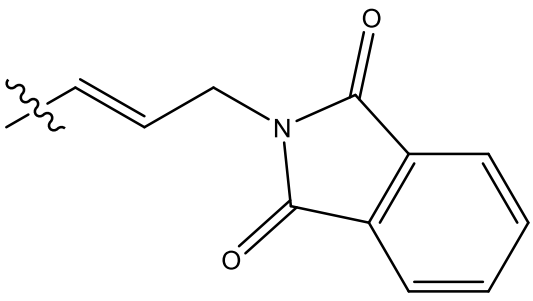
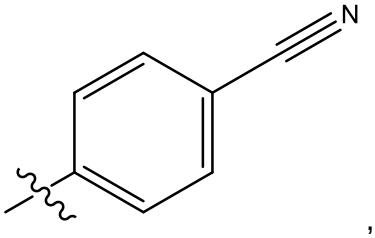


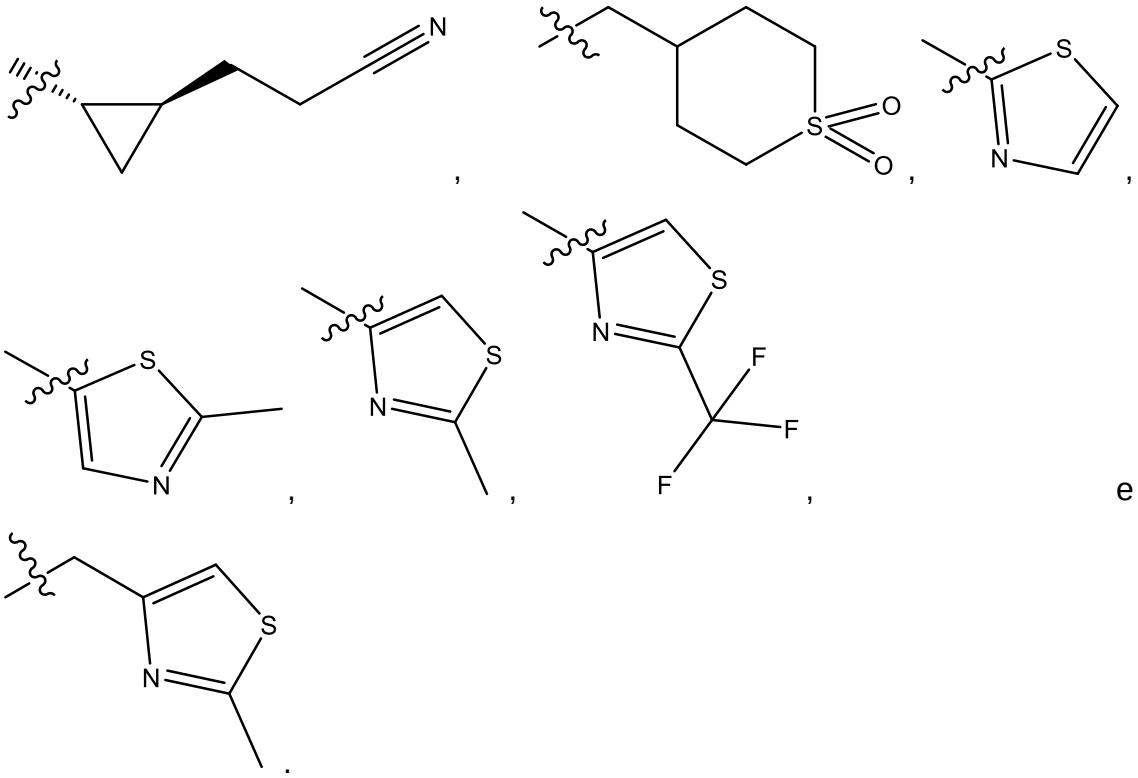









,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



e

[000371] **Modalidade 147:** Composto da modalidade 94, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir do grupo que consiste em 1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B, 10B, 11B, 12B, 14B, 15B, 16B, 17B, 18B, 19B, 20B, 21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B, 29B, 30B, 31B, 32B, 33B, 34B, 35B, 36B, 37B, 38B, 39B, 40B, 41B, 42B, 43B, 44B, 45B, 46B, 47B, 50B, 51B, 52B, 53B, 54B, 55B, 56B, 57B, 63B, 64B, 66B, 67B, 68B, 69B, 70B, 71B, 72B, 73B, 74B, 75B, 76B, 77B, 78B, 79B, 80B, 81B, 82B, 83B, 84B, 85B, 86B, 87B, 88B, 89B 90B, 91B, 92B, 94B, 95B, 96B, 97B, 98B, 99B, 100B, 101B, 102B, 103B, 104B, 105B, 106B, 107B, 108B, 109B, 110B, 111B, 112B, 113, 114B, 115B, 116B, 117B, 118B, 119B, 120B, 121B, 122B, 124B, 125B, 126B, 127B, 128B, 129B, 130B, 131B, 132B, 133B, 134B, 135B, 136B, 137B, 138B, 139B, 140B, 141B, 142B, 143B, 144B, 145B, 146B, 147B, 148B, 149B, 150B, 151B, 153B, 155B, 156B, 157B, e 158B.

[000372] **Modalidade 148:** Composição farmacêutica caracterizada por compreender um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000373] **Modalidade 149:** Método para inibir a atividade de desubiquitinação de uma proteína Usp14, caracterizado por compreender colocar a proteína Usp14 em contato com uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para inibir atividade de desubiquitinação da proteína Usp14.

[000374] **Modalidade 150:** Método para aumentar a degradação da proteína por um proteassoma em uma célula, caracterizado por compreender colocar a célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma quantidade suficiente para aperfeiçoar a degradação de proteínas pela proteassoma.

[000375] **Modalidade 151:** Método para tratamento um paciente que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, caracterizado por compreender administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147.

[000376] **Modalidade 152:** Método da modalidade 151, caracterizado pela condição associada a uma disfunção da proteostase ser uma condição de ganho de função.

[000377] **Modalidade 153:** Método da modalidade 151,

caracterizado pela condição associada a uma disfunção da homeostase da proteína ser uma condição de perda de função.

[000378] **Modalidade 154:** Método da modalidade 151, caracterizado pela condição estar associada a uma disfunção na proteostase de uma proteína selecionada a partir do grupo que consiste em hexosamina A, regulador de condutância transmembranar de fibrose cística, aspartilglucosaminidase, α-galactosidase A, transportador de cisteína, ceramidase ácida, ácido aL-fucosidase, proteína protetora, catepsina A, β-glucosidase ácida, β-galactosidase ácida, iduronato 2-sulfatase, α-L-iduronidase, galactocerebrosidase, α-manosidase ácida, β-manosidase ácida, arilsulfatase B, arilsulfatase A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase, β-galactosidase ácida, NPC-acetilglucosamina-1-fosfotransferase, esfingelina-1 ácida, α-glucosidase ácida, β-hexosamina B, heparina N-sulfatase, α-N-acetilglucosaminidase, polipeptídeo amilóide de ilhotas (IAPP ou amilina), α-glucosaminida N-acetiltransferase, N-acetilglucosamina-6-sulfatase sulfatase, a1 anti-tripsina, α-N-acetilgalactosaminidase, α-neuramidase, β-glucuronidase, β-hexosamina A e lipase ácida, poliglutamina, α-sinucleína, peptídeo Aβ, proteína tau, canal de potássio hERG, polipeptídeo amilóide dd ilhotas, transtirretina, Huntingtina, superóxido dismutase, proteína de ligação ao DNA TAR 43 (TDP-43), ataxina-3, superóxido dismutase (SOD) e rodopsina.

[000379] **Modalidade 155:** Método da modalidade 151, caracterizado pela condição estar associada a uma disfunção na proteostase de uma proteína selecionada a partir do grupo que consiste em Huntingtina, tau, alfa-sinucleína, a1 anti-tripsina e superóxido dismutase.

[000380] **Modalidade 156:** Método da modalidade 151, caracterizado pela condição ser selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Huntington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson,

esclerose lateral amiotrófica, diabetes e complicações da diabetes.

[000381] **Modalidade 157:** Método da modalidade 151, caracterizado pela condição ser selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência lobar frontotemporal (DLFT), paralisia supranuclear progressiva (PSP), esclerose lateral amiotrófica (ELA), ataxia espinocerebelar (AEC), retinite pigmentosa, doenças de príon e autismo.

[000382] **Modalidade 158:** Método da modalidade 151, caracterizado por compreender ainda administrar um segundo agente selecionado a partir do grupo que consiste em um regulador da proteostase e uma chaperona farmacológica.

[000383] **Modalidade 159:** Método para aperfeiçoar a função da proteassoma em um sujeito, caracterizado por compreender administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000384] **Modalidade 160:** Método para tratar uma condição distinguida pela atividade deficiente da proteassoma ou deficiência de outros componentes da via ubiquitina-proteassoma em um sujeito, caracterizado por compreender administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[000385] **Modalidade 161:** Método para tratar câncer ou tumor em um sujeito em necessidade do mesmo, caracterizado por compreender administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 147, ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

MODALIDADES EXEMPLARES

[000386] A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos, que não pretendem ser limitantes de qualquer forma.

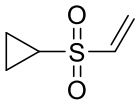
EXEMPLIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DAS FÓRMULAS (IA), (IB), (IC) OU (ID) E DAS FÓRMULAS (II), (IIA), (IIB) OU (IIC)

LISTA DE ABREVIAÇÕES

Abreviações	**Média**
THF	tetra-hidrofurano
EtOAc	acetato de etila
MeOH	metanol
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DCM	diclorometano
temperatura ambiente	temperatura do quarto
DIPEA	di-isopropiletilamina
TEA	trietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
H	hora(s)
Min	minuto(s)
Pd/C	paládio sobre carbono
Dioxano	1, 4-dioxano
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DIBAL-H	hidreto de di-isobutilalumínio
Cpd	Composto
Satd	saturado
Aq	aquoso
TsCl	cloreto de 4-metilbenzenossulfonila
MsCl	cloreto de metanossulfonila
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butila
ACN	Acetonitrila
Et_2AlCl	Cloreto de dietilalumínio
n-BuLi	n-butilítio

EXEMPLO A. PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS IA ATRAVÉS DE IVA

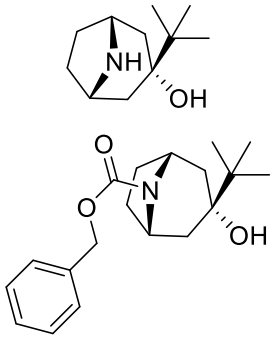
PREPARAÇÃO DO IA INTERMEDIÁRIO: (ETENOSSULFONIL)CICLOPROPANO



[000387] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, foi colocada uma solução de cloreto de ciclopropanossulfonila (7,05 g, 50,2 mmol) em THF (50 mL). A essa, solução foi adicionado brometo de vinilmagnésio (6,55 g, 49,9 mmol) sob nitrogênio. A reação foi agitada durante

a noite a 60 ºC, em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e extinta com 100 mL de salmoura resfriada. A solução resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x80 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas a vácuo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) como eluente, proporcionando 798 mg (12%) do composto título como um óleo amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,74-6,78 (m, 1H), 6,42-6,38 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz), 6,11-6,09 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H).

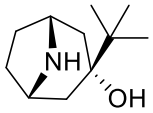
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IIA: (1R,3R,5S)-3-(TERC-BUTIL)-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-OL



A. (1R,3R,5S)-3-(terc-Butil)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila

[000388] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de $LaCl_3$ (23 mL, 13,9 mmol) e (1R, 5S)-3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (3,00 g, 11,6 mmol) em THF (15 mL). A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente, em seguida, a solução foi resfriada a 0 °C e uma solução de cloreto de terc-butilmagnésio (14 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, foi agitada por 1 h. A reação foi extinta com água e, em seguida, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4

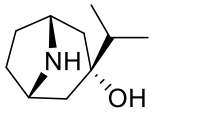
anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:6) resultando em 2,64 g (72%) do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{28}NO_3$: 318 (M+H); encontrado: 318. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,39-7,30 (m, 5H), 5,13-5,16 (m, 2H), 4,33 (3, 2H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,27 (brs, 2H), 0,82 (s, 9H).

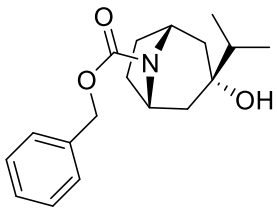


B. (1R,3R,5S)-3-(terc-Butil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

[000389] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-terc-butil-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (1,20 g, 3,78 mmol, conforme preparado no anterior etapa) em MeOH (45 mL). A esta mistura, adicionou-se Pd/C(200 mg), em seguida, a solução foi desgaseificada e retrolavada com H_2. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 140 min, em seguida, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, proporcionando 800 mg (quantitativo) do composto título em bruto como um líquido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{11}H_{22}NO$: 184 (M+H); encontrado: 184.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IIIA: (1R,3R,5S)-3-ISOPROPIL-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-OL

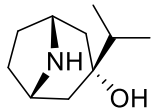




A. (1R,3R,5S)-3-hidróxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato

de benzila

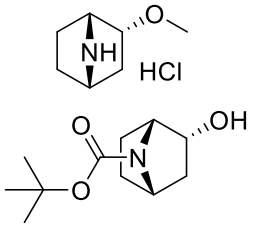
[000390] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de (1R, 5S)-3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (4,078 g, 15,73 mmol) em THF (40 mL), em seguida, $LaCl_3(LiCl)_2$ (0,6 N) (31,5 mL, 18,88 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, em seguida, a reação foi resfriada a 0 °C e brometo de isopropilmagnésio (19 mL, 18,88 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada por 1 h a 0 °C, em seguida, extinta pela adição de água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:10), proporcionando 3,8 g (80%) do composto título como um sólido branco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,64-1,59 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 1,41-1,32 (m, 1H),1,08-1,01 (m, 1H), 0,83-0,81 (d, 6H, *J* = 6,6Hz), 1,76-1,73 (m, 4H).



B. (1R,3R,5S)-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

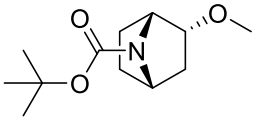
[000391] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de (1R,3R,5S)-3-hidróxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (1,80 g, 5,93 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em MeOH (50 mL). A esta mistura, adicionou-se Pd/C(200 mg), em seguida, a solução foi desgaseificada e retrolavada com H_2. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, em seguida, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, proporcionando 1,00 g (quantitativo) do composto título em bruto como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{10}H_{20}NO$: 170 (M+H); encontrado: 170.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IVA: CLORIDRATO DE (±)-(1R,2R,4S)-2-METÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



A. (1R,2R,4S)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butila

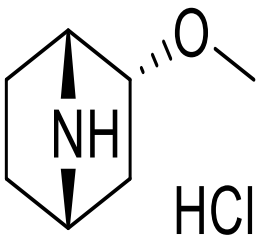
[000392] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butila (900 mg, 4,26 mmol) em MeOH (15 mL),em seguida, $NaBH_4$ (243 mg, 6,4 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de 100 mL de água, em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel, eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:4), produzindo 550 mg (61%) do composto título como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{11}H_{20}NO_3$: 214 (M+H); encontrado: 214.



B. (1R,2R,4S)-2-Metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butila

[000393] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de (1R,2S,4S)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butila (358 mg, 1,68 mmol, conforme preparado na etapa anterior) e NaH (81 mg, 3,38 mmol) em DMF (5

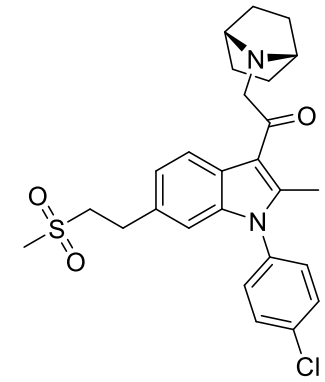
mL). Isto foi seguido pela adição de iodometano (477 mg, 3,36 mmol), em seguida, a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de 100 mL de água e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:4), proporcionando 281 mg (74%) do composto título como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{22}NO_3$: 228 (M+H); encontrado: 228. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,29-4,26 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,11-1,08 (m, 1H).

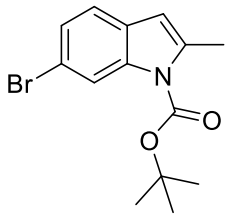


C. Cloridrato de (±)-(1R,2R,4S)-2-Metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000394] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foram colocados (1R,2S,4S)-2-metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butila (280 mg, 1,23 mmol, como preparada na etapa anterior) e uma solução de HCl em dioxano (3 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, em seguida, a reação foi concentrada sob pressão reduzida, proporcionando 140 mg do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_7H_{14}NO$: 128 (M+H); encontrado: 128.

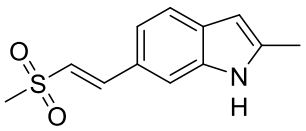
EXEMPLO 1A. 2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-6-(2-(METILSULFONIL)ETIL)-1*H*-INDOL-3-IL)ETAN-1-ONA (1A)





A. 6-Bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butila

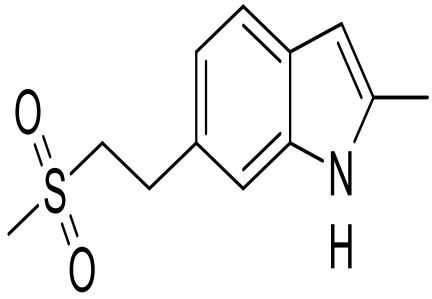
[000395] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 6-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,00 g, 4,76 mmol) e DMAP (58 mg, 0,47 mmol) em THF (15 mL), seguido pela adição de Boc_2O (1,565 g, 7,17 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna, proporcionando 1,32 g (89%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{17}BrNO_2$: 310; encontrado: 310 [M+H].



B. (*E*)-2-Metil-6-(2-(metilsulfonil)vinil)-1*H*-indol

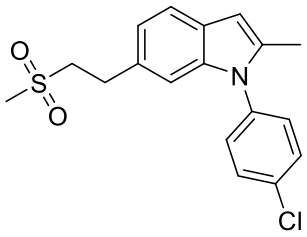
[000396] Em um tubo de micro-ondas de 20 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 6-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butila (1,27 g, 4,08 mmol, conforme preparado na etapa anterior), DIPEA (1,58

g, 12,3 mmol) e vinilmetilsulfona (651 mg, 6,13 mmol) em DMF (15 mL). À solução agitada, foi adicionado $Pd(OAc)_2$ (46,0 mg, 0,200 mmol) e $P(o\text{-}Tolil)_3$ (125 mg, 0,41 mmol). A reação foi aquecida a 160ºC por 2,5 h no micro-ondas, em seguida, a reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, ACN:H_2O = 5:95 a 50:50 por 20 min, em seguida, ACN:H_2O = 50:50 a 95: 5 por 10 min) proporcionando 437 mg (46%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{14}NO_2S$: 236 (M+H); encontrado: 236.



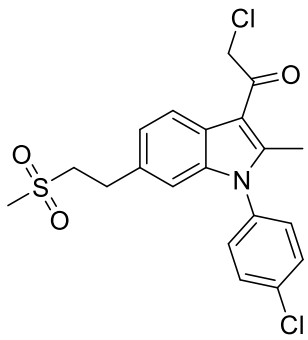
C. 2-Metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol

[000397] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 6-[(*E*)-2-metanesulfoniletenil]-2-metil-1*H*-indol (337 mg, 1,43 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em EtOAc (20 mL), seguido pela adição de Pd/C (65 mg). A solução resultante foi desgaseificada e volta-corada com H_2, em seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h sob uma atmosfera de H_2. O H_2 foi ventilado a partir do frasco, em seguida, a reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida produzindo 290 mg (85%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{16}NO_2S$: 238 (M+H); encontrado: 238.



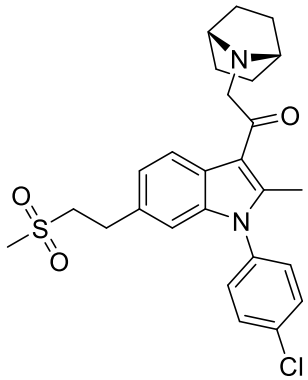
D. 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol

[000398] Em um tubo de micro-ondas de 20 mL purgado com N_2, foram colocados uma solução de 6-(2-metanesulfoniletil)-2-metil-1*H*-indol (340 mg, 1,43 mmol, conforme preparado na etapa anterior), 1-cloro-4-iodobenzeno (512 mg, 2,15 mmol), e K_3PO_4 (608 mg, 2,86 mmol) em dioxano (10 mL). Em seguida, (1R, 2R)-ciclo-hexano-1,2-diamina (33 mg, 0,29 mmol) e CuI (27 mg, 0,14 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida a 130 ^oC por 3 h no micro-ondas. A reação foi filtrada e o filtrado foi diluído com 100 mL de salmoura. A mistura foi extraída com DCM (3x150 mL) e os extratos foram combinados, secos sobre $MgSO_4$ anidro, e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, ACN:H_2O = 5:95 a 60:40 por 15 min, em seguida, ACN:H_2O = 60:40 por 10 min) proporcionando 220 mg (44%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{19}ClNO_2S$: 348 (M+H); encontrado: 348.



E. 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona

[000399] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 1-(4-clorofenil)-6-(2-metanesulfoniletil)-2-metil-1H-indol (100 mg, 0,290 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em DCM (2 mL). A solução foi resfriada a 0 º C, em seguida, uma solução de Et_2AlCl em (0,55 mL, 0,493 mmol) foi adicionada gota a gota com agitação. A solução foi agitada por 30 min a 0 ºC, em seguida, cloreto de 2-cloroacetila (40,0 µL, 0,503 mmol) foi adicionado gota a gota à reação agitada. A solução foi agitada por 30 min a 0 ºC, em seguida, aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 h. A mistura de reação foi diluída com 10 mL de salmoura e, em seguida, o pH foi ajustado para 8 com solução $NaHCO_3$ aquoso e saturado. A mistura foi extraída com DCM (2x30 mL), os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3x10 mL), e secos sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, proporcionando 120 mg (98%) do composto título como um óleo amarelo bruto. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{20}Cl_2NO_3S$: 424 (M+H); encontrado: 424.



F. 2-((1S,4S)-7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona (**1A**)

[000400] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-6-(2-metanesulfoniletil)-2-metil-1H-indol-3-il]etan-1-ona (120 mg, 0,28 mmol,

conforme preparado na etapa anterior) em DMF (2 mL). Em seguida, 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (194 mg, 2,00 mmol) e K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, de ACN:$_{H2O}$ (com 0,05% de $NH_3.H_2O$) = 0: 100 a 95:5 por 15 min, em seguida, MeOH (com 0,05% de $NH_3.H_2$ O):$_{H2O}$ (com 0,05% $NH_3.H_2o$) = 95:5 por 10 min) proporcionando 47,5 mg (35%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{30}ClN_2O_3S$: 485,2 (M+H); encontrado: 485,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 4H).

[000401] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 1A, e reagentes, materiais de partida e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
2A	**2-((1R,5S)-8-Azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{32}ClN_2O_3S$: 499 (M+H); encontrado: 499. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 6H), 1,32-1,22 (m, 4H).

Cpd	Dados
4A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); encontrado: 515. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,03(m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 4H), 1,58-1,55 (m, 2H).
5A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); encontrado: 515. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,54-1,48 (m, 4H).
6A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2S,4S)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{30}ClN_2O_4S$: 501 (M+H); encontrado: 501. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,38 (m, 1H), 0,83-0,79 (m, 1H).

Cpd	Dados
7A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{30}ClN_2O_4S$: 489 (M+H); encontrado: 489. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H).
16A	**2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3S$: 511 (M+H); encontrado 511. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05-8,03 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,74-7,72 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,53-7,51 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,21-7,19 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 4H), 0,98-0,96 (m, 4H).
23A	**1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); encontrado: 541. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,04 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,74-7,72 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,54-7,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,21-7,19 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 4H).

Cpd	Dados
24A	**1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3s,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); encontrado: 541. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07-8,05 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,75-7,73 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,54-7,52 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,22-7,20 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,73 (brs, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,91 (brs, 2H), 1,64-1,49 (m, 6H), 0,98-0,93 (m,4H).
8A	**3-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.) Calc. para $C_{26}H_{27}ClN_3O$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,71 (s,2H), 3,37 (brs, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 4H), 1,29-1,27 (m, 4H).
17A	**4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.) Calc. para $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); encontrado: 446. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 4H).

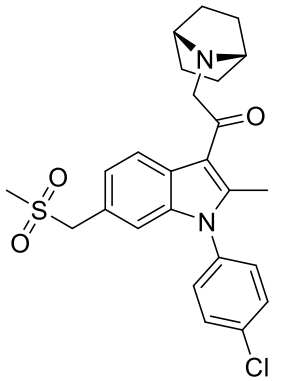
Cpd	Dados
10A	**(±)-3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{27}ClN_3O_2$: 448 (M+H); encontrado: 448. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,71-3,72 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,04-3,06 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H).
15A	**(±)-3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,76 (brs, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H).
20A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3R,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,21 (brs, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H) 1,59-1,55 (m, 2H).

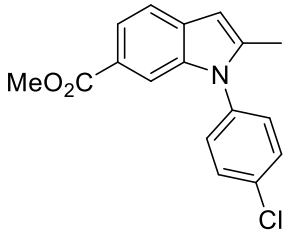
Cpd	Dados
21A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,73 (brs, 3H), 3,32 (brs, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 6H).
31A	**3-(3-(2-(3-(*terc*-Butil)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{31}H_{37}ClN_3O_2$: 518 (M+H); encontrado: 518. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,24 (brs, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08-2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,75 (m, 4H), 1,34 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H).
32A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-(3-hidróxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{30}H_{35}ClN_3O_2$: 504 (M+H); encontrado: 504. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,05 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,25 (brs, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 6H).

Cpd	Dados
33A	**3-(3-(2-(8-Azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); encontrado: 446. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 3H).
18A	**(±)-4-(1-(4-Clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,17(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 1H),1,41-1,33 (m, 1H), 0,85-0,82 (m, 1H).
19A	**(±)-4-(1-(4-Clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrado: 476. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,74-3,71 (m, 3H), 3,58 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99-1,98 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 1H).

Cpd	Dados
25A	**4-(1-(4-Clorofenil)-3-(2-(3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrado: 476. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (brs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 6H), 1,58-1,55 (m, 2H).
26A	**4-(1-(4-Clorofenil)-3-(2-(3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrado: 476. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,52 (m, 10H).

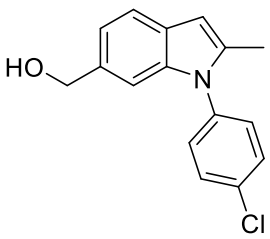
EXEMPLO 2A. 2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-6-((METILSULFONIL)METIL)-1*H*-INDOL-3-IL)ETAN-1-ONA (3A)





A. 1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

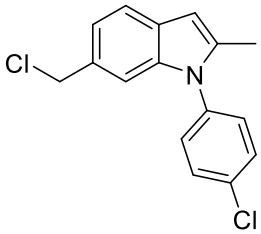
[000402] Em um tubo selado de 25 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (1,5 g, 7,93 mmol), 1-cloro-4-iodobenzeno (3,8 g, 15,94 mmol) e K_3PO_4 (5,3 g, 24,97 mmol) em dioxano (10 mL). A essa solução, agitada foram adicionados CuI (310 mg, 1,63 mmol) e (1S,2S)-ciclo-hexano-1,2-diamina (390 mg, 3,42 mmol). A solução resultante foi agitada por 8 h a 120 ºC. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, extinta com 100 mL de água e, em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (2x500 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (2x50 mL) e, em seguida, concentrados sob pressão reduzida, proporcionando 2,3 g (97%) do composto título como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{15}ClNO_2$: 300 (M+H); encontrado: 300.



B. (1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metanol

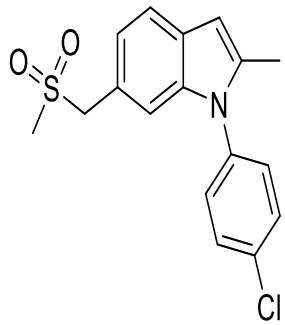
[000403] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (2,3 g, 7,67 mmol, conforme preparado no anterior etapa) em THF (200 mL). A solução foi resfriada a 0 °C, em seguida, $LiAlH_4$ (585 mg, 17,24 mmol) foi adicionado em porções. A reação foi agitada por 1 h à temperatura ambiente, em seguida, extinta pela adição de 10 mL de água. Os sólidos foram removidos por filtração, em seguida, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, proporcionando 1,6 g (77%) do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{15}ClNO$: 272

(M+H); encontrado 272.



C. 6-(clorometil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol

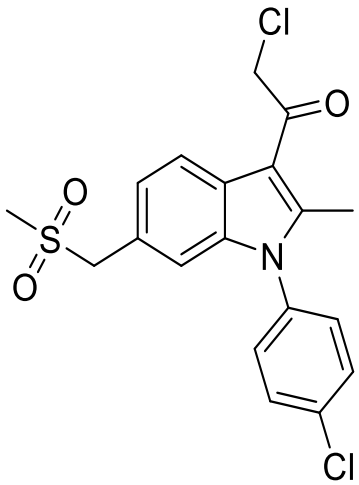
[000404] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de [1(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metanol (1,0 g, 3,68 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em DCM (20 mL). A esta solução, foi adicionado TEA (900 mg, 8,89 mmol) e MsCl (600 mg, 5,24 mmol) e, em seguida, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A reação foi extinta pela adição de 100 mL de água e a mistura foi extraída com EtOAc (2x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (2x100 mL) e concentrados sob pressão reduzida, proporcionando 100 mg (9%) do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{14}Cl_2N$: 290 (M+H); encontrado: 290.



D. 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol

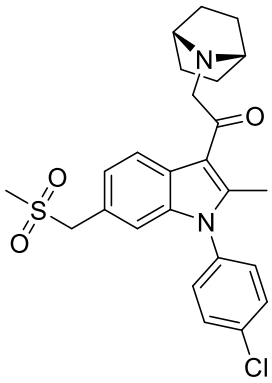
[000405] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 6-(clorometil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol (200 mg, 0,69 mmol, conforme preparado no etapa anterior) em DMF (5 mL). A esta solução, foi adicionado metanossulfinato de sódio (351 mg, 3,44 mmol) e a

reação foi agitada a 120 ºC por 1 h. A reação foi extinta pela adição de 10 mL de água e extraída com EtOAc (2x50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2x10 mL) e concentradas sob pressão reduzida, proporcionando 118 mg (51%) do composto título como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,69-7,66 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,45 (s,1H), 2,82 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).



E. 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona

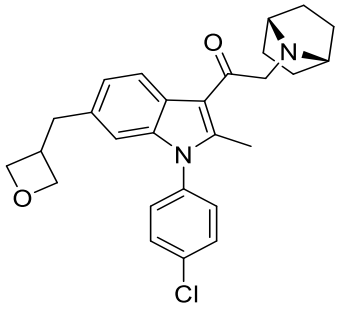
[000406] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 1-(4-clorofenil)-6-(metanesulfonilmetil)-2-metil-1*H*-indol (200 mg, 0,60 mmol, como preparado na etapa anterior) em DCM (5 mL). A essa solução, foram adicionados Et_2AlCl (1 mL, 0,89 mmol) e cloreto de 2-cloroacetila (100 mg, 0,89 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 5 h, em seguida, a reação foi extinta com água (10 mL) e extraída com EtOAc (2x50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (2x10 mL) e concentrados sob pressão reduzida, proporcionando 140 mg do composto título em bruto como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{18}Cl_2NO_3S$: 410 (M+H); encontrado: 410.

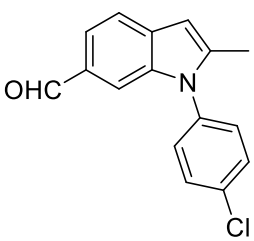


F. 2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil) metil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**3A**)

[000407] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-6-(metanesulfonilmetil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]etan-1-ona (144 mg, 0,35 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em DMF (3 mL), então K_2CO_3 (242 mg, 1,74 mmol) e 4-clorociclo-hexan-1-amina (233 mg, 1,74 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. O produto bruto foi purificado por Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, H_2O/ACN = 100:1 a 45:55 por 30 min) proporcionando 29 mg (18%) do composto título como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{28}ClN_2O_3S$: 471 (M+H); encontrado: 471. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8,13-8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), δ 7,76-7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,72-1,70 (m,4H), 1,29-1,27 (m, 4H).

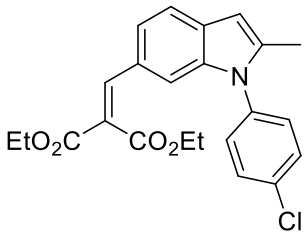
EXEMPLO 3A. 2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-6-(OXETAN-3-ILMETIL)-1*H*-INDOL-3-IL)ETAN-1-ONA (11A)





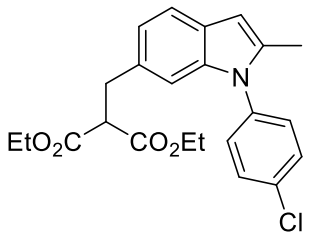
A. 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carbaldeído

[000408] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de [1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metanol (770 mg, 2,84 mmol, conforme preparado na Etapa B do Exemplo 2A) em DCM (30 mL). A esta solução foi adicionado DMP (1,33 g, 3,11 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel, eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1/10), proporcionando 577 mg (75%) do composto título como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{13}ClNO$: 270 (M+H); encontrado: 270.



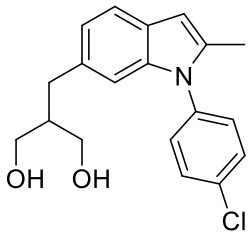
B. 2-((1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metileno)malonato de dietila

[000409] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL com N_2, foram colocados uma solução de 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carbaldeído (1,377 g, 5,12 mmol, conforme preparado na etapa anterior), malonato de dietila (3,9 mL, 25,6 mmol), piperidina (0,48 mL, 4,86 mmol) e ácido benzóico (384 mg, 3,14 mmol) em tolueno (50 mL), em seguida, a reação foi agitada durante a noite a 110 ^oC em um banho de óleo. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com 50 mL de EtOAc, lavada com salmoura (3x15 mL), seca e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1/10), proporcionando 1,781 g (85%) do composto título como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{23}ClNO_4$: 412 (M+H); encontrado: 412.



C. 2-((1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metil)malonato de dietila

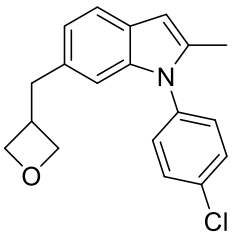
[000410] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metilideno]propanodioato de 1,3-dietila (1,781 g, 4,33 mmol, conforme preparado na etapa anterior) e Pd/C(178 mg) em EtOAc (50 mL). A solução resultante foi desgaseificada e retrolavada com H_2 e, em seguida, agitada à temperatura ambiente sob H_2 durante a noite. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1/10), proporcionando 1,58 g (88%) do composto título como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{24}ClNO_4$: 414 (M+H); encontrado: 414.



D. 2-((1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metil)propano-1,3-diol

[000411] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 1,3-dietil 2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metil]propanodioato (1,580 g, 3,82 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em THF (50 mL), seguido pela adição de DIBAL-H (30,6 mL, 30,6 mmol) gota a gota com agitação. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, em seguida, a reação foi extinta pela adição de 30 mL de

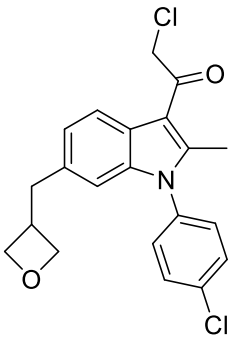
metanol/sal de Rochelle aquoso saturado. A mistura foi filtrada e, em seguida, o filtrado foi lavado com salmoura (2x20 mL), seco e concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1/1), proporcionando 731 mg (58%) do composto título como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{21}ClNO_2$: 330 (M+H); encontrado: 330.



E. 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol

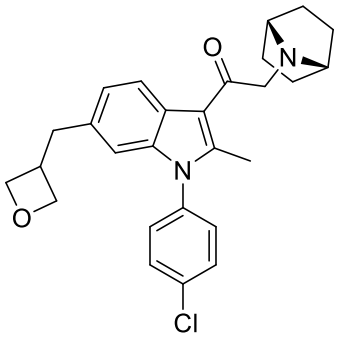
[000412] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metil]propano-1,3-diol (1,20 g, 3,64 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em THF (50 mL), em seguida, a solução foi resfriada a 0 °C e n-BuLi (1,46 mL, 3,64 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 30 min, TsCl (693 mg, 3,63 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0 °C por 1 h. n-BuLi (1,57 mL, 4,00 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura de reação agitada a 0 °C, em seguida, a reação foi aquecida a 60 °C e agitada por 3 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, extinta pela adição de 30 mL de salmoura e extraída com EtOAc (3x30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (1x30 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1/10), proporcionando 795 mg (70%) do composto título como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{19}ClNO$: 312 (M+H);

encontrado: 312.



F. 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona

[000413] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indol (110 mg, 0,35 mmol, como preparado na etapa anterior) em DCM (10 mL), seguido pela adição de cloreto de 2-cloroacetila (80,0 µL, 1,01 mmol) e Et_2AlCl (0,78 mL, 0,70 mmol). A solução resultante foi agitada a 0ºC por 40 min, em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, proporcionando 142 mg (bruto) do composto título como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}Cl_2NO_2$: 388 (M+H); encontrado: 388.



G. 2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**11A**)

[000414] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-

ilmetil)-1*H*-indol-3-il]etan-1-ona (111 mg, 0,286 mmol, conforme preparado na etapa anterior) em DMF (5 mL), em seguida, cloridrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano (77 mg, 0,572 mmol) e K_2CO_3 (59,0 mg, 0,427 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, o produto bruto foi purificado por Prep-HPLC (coluna, X-bridge RP18, 19 x 150 mm; fase móvel: Água (0,05% de NH_4HCO_3/ACN de 85:15 a 40:60 por 10 min) proporcionando 42,8 mg (33%) do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{30}ClN_2O_2$: 449 (M+H); encontrado 449. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 7,8 Hz,2H), 2,59 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 4H), 1,39-1,36 (m, 4H).

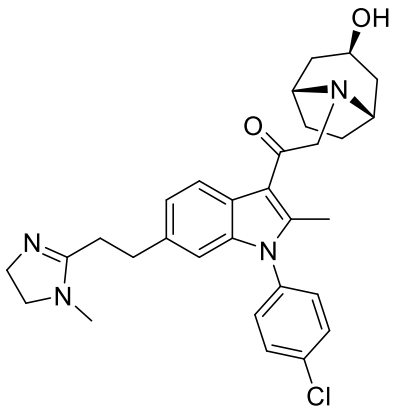
[000415] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 3A, e reagentes, materiais de partida e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
12A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2S,4S)-2-metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrado 479. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 3H), 3,81 (brs, 1H), 3,56 (brs, 1H), 3,31-3,25 (m, 4H), 3,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 1H).

Cpd	Dados
13A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2R,4S)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{30}ClN_2O_3$: 465 (M+H); encontrado: 465. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H).
14A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{30}ClN_2O_3$: 453 (M+H); encontrado: 453. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 3H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 5H), 2,03 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 3H).
22A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3r,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrado 479. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 3H),3,75 (brs, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,12 (brs, 3H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 2H).

Cpd	Dados
27A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrado 479. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,37-4,36 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,23-3,16 (m, 3H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 4H).

EXEMPLO 4A. 1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-6-(2-(1-METIL-4,5-DI-HIDRO-1*H*-IMIDAZOL-2-IL)ETIL)-1*H*-INDOL-3-IL)-2-((1R,3S,5S)-3-HIDRÓXI-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-IL)ETAN-1-ONA (28A)



1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-6-(2-(1-METIL-4,5-DI-HIDRO-1*H*-IMIDAZOL-2-IL)ETIL)-1*H*-INDOL-3-IL)-2-((1R,3S,5S)-3-HIDRÓXI-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-IL)ETAN-1-ONA (28A).

[000416] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrila (212 mg, 0,46 mmol, conforme preparado no Exemplo 1A) em uma mistura de MeOH e DCM (10 mL). Foi introduzido gás de cloreto de hidrogênio no frasco, seguido pela adição de TEA (252 mg, 2,49 mmol) e (2-aminoetil)(metil)amina (68 mg,

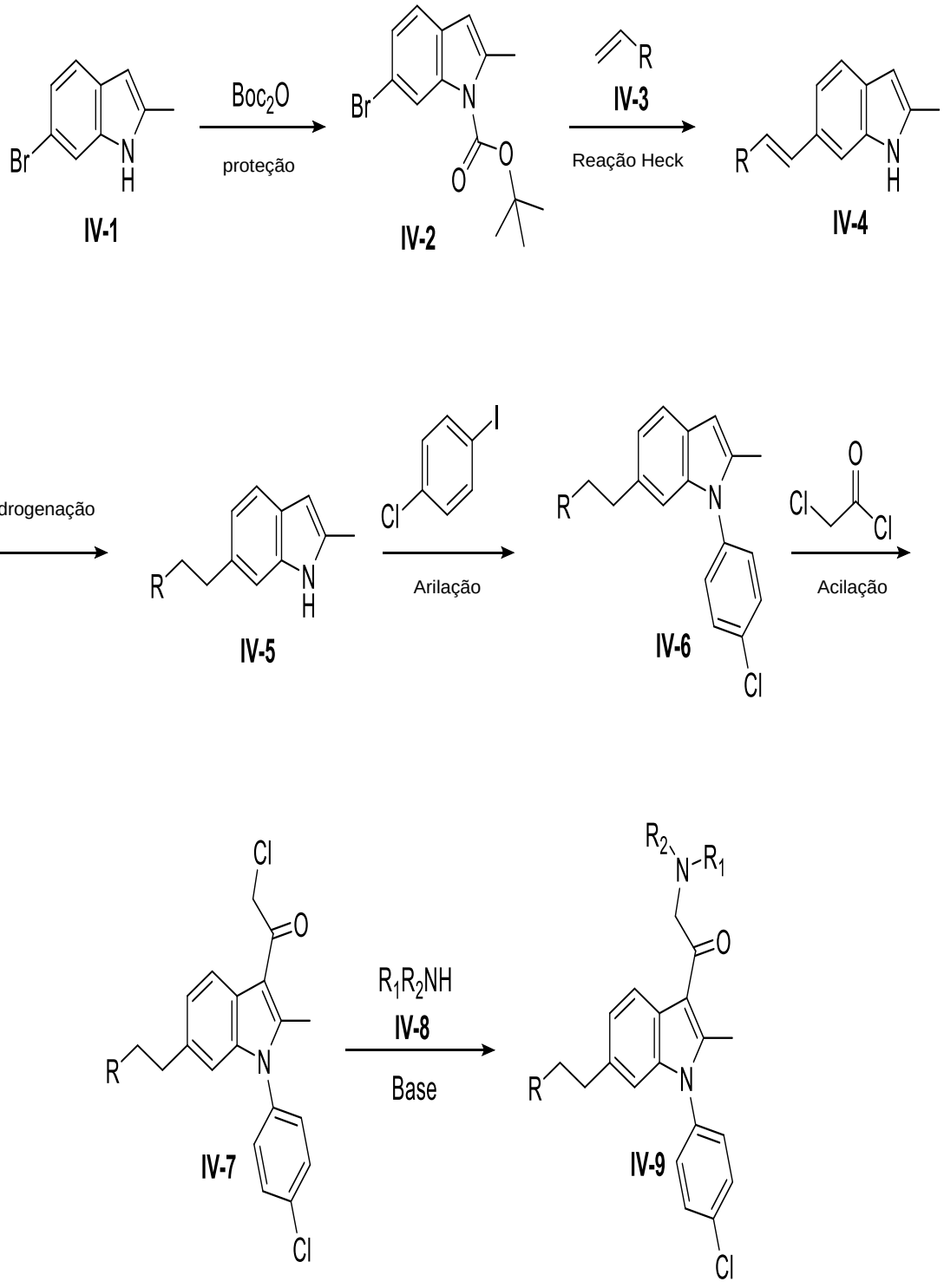
0,92 mmol). A mistura resultante foi agitada por 0,5 h a 0 ºC, em seguida, aquecida à temperatura ambiente e agitada por 24 h. A mistura de reação bruta (6 mL) foi purificada por uma Coluna Flash-Prep-HPLC ((CombiFlash-1), sílica-gel C18; fase móvel, água/MeOH = 95:5 a 50:50 por 35 min), proporcionando 19 mg (8%) do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$: 519 (M+H); encontrado: 519. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92-7,93 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,31-3,36 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,54-2,58 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 2H), 1,87-1,88 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H).

[000417] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 4A, e reagentes, materiais de partida e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

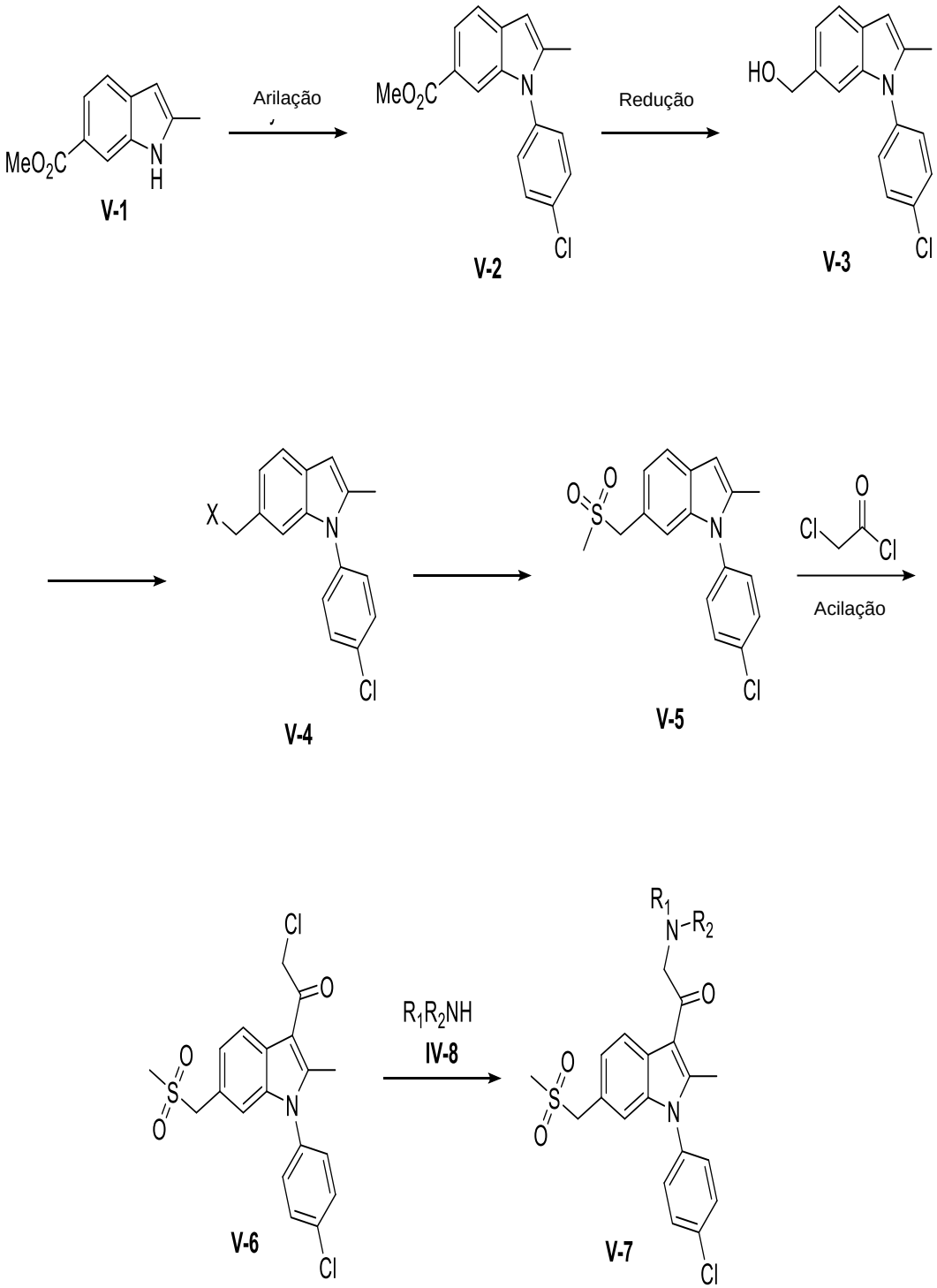
Cpd	**Dados**
29A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(1-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$: 519/521 (M+H); encontrado: 519. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,03-4,08 (m,1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 4H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H).

ESQUEMAS GERAIS

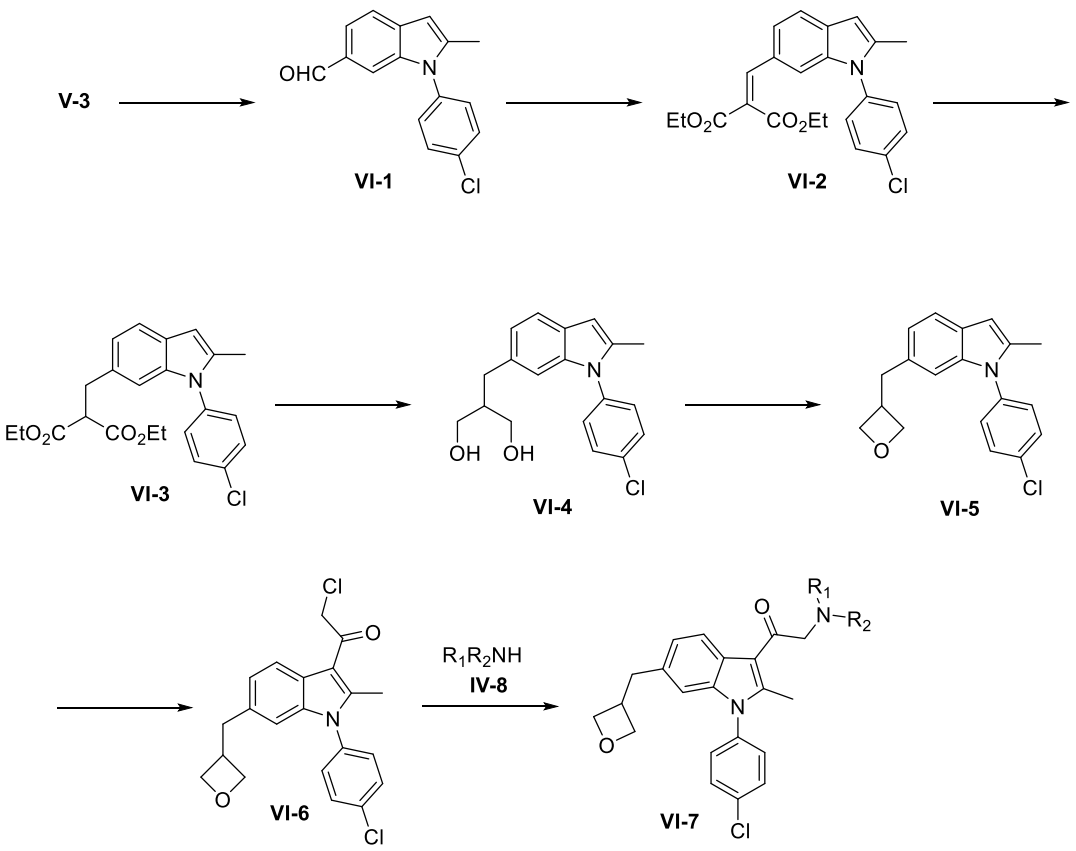
ESQUEMA IV



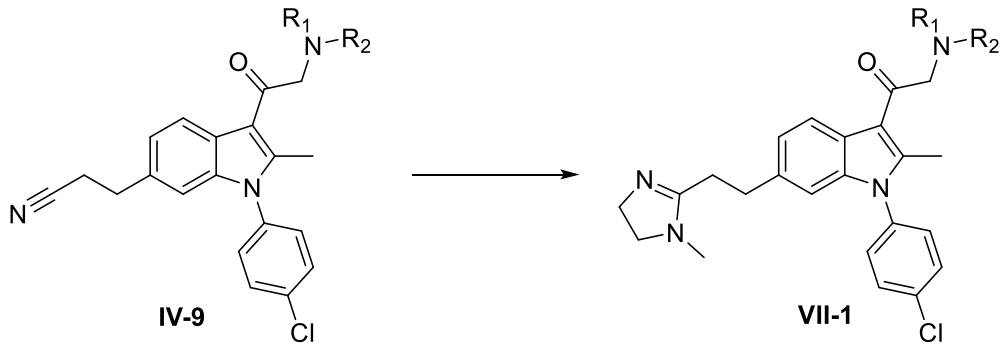
ESQUEMA V


MeO2C
N
H
V-1
Arilação
MeO2C
N
Cl
V-2
Redução
HO
N
Cl
V-3
X
N
Cl
V-4
O
O
S
N
Cl
V-5
Cl
O
Cl
Acilação
Cl
O
O
S
O
N
Cl
V-6
R1R2NH
IV-8
R1
N-R2
O
O
S
O
N
Cl
V-7

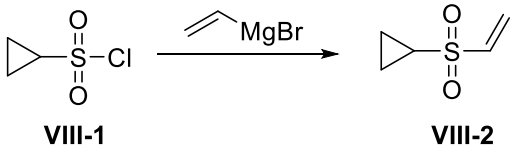
ESQUEMA VI



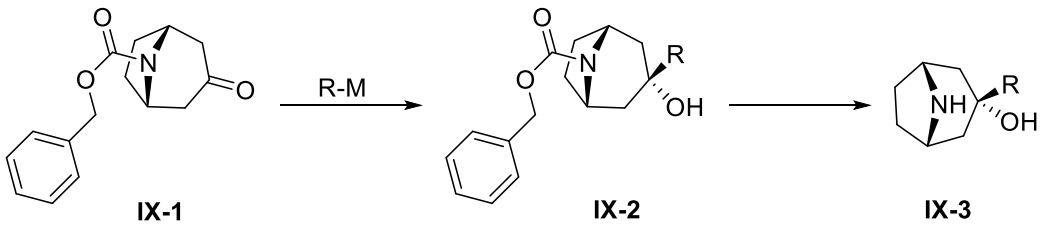
ESQUEMA VII



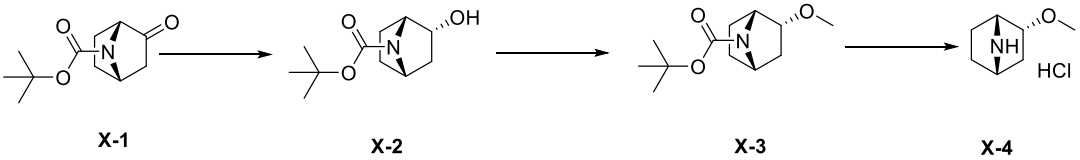
ESQUEMA VIII



ESQUEMA IX



ESQUEMA X



EXEMPLO 5A: ENSAIO DE INIBIÇÃO DE USP14

[000418] Usando a metodologia descrita anteriormente [B. H. Lee et al. Nature 2010, 467 (9), 179, cujos conteúdos são expressamente incorporados neste documento por referência], compostos selecionados descritos aqui inibem USP14, conforme delineado na Tabela 4. “I” na Tabela abaixo designa uma IC_{50} de > 0,1 μM, “II” na Tabela abaixo designa uma IC_{50} entre 0,05 e 0,1 μM e “III” designa uma IC_{50} <0,05 μM. Os valores de IC_{50} na Tabela abaixo representam o valor médio de um mínimo de duas determinações experimentais.

TABELA 4.

Composto nº	Categoria da IC_{50} de Usp14
1A	III.
2A	III.
3A	II.
4A	III.
5A	III.
6A	III.
7A	III.
8A	III.
9A	I
10A	III.
11A	III.
12A	II.
13A	III.

Composto nº	Categoria da IC_{50} de Usp14
14A	II.
15A	III.
16A	III.
17A	III.
18A	III.
19A	III.
20A	I
21A	II.
22A	II.
23A	III.
24A	II.
25A	I
26A	I
27A	I
28A	III.
29A	III.
30A	II.
31A	I
32A	II.
33A	III.

EXEMPLIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DA FÓRMULA (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID) OU (IIIE)

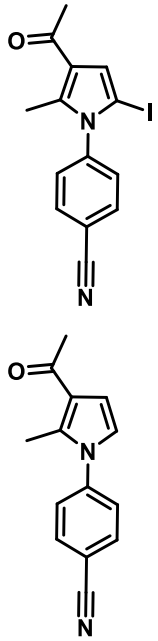
LISTA DE ABREVIAÇÕES

Abreviações	**Média**
THF	Tetra-hidrofurano
EtOAc	Acetato de etila
MeOH	Metanol
Etanol	Etanol
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
temperatura ambiente	Temperatura do quarto
DIPEA	Di-isopropiletilamina
dppf	1,1′-Ferrocenodi-il-bis(difenilfosfina)
TEA	Trietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
h	Hora(s)
min	Minuto(s)
Pd/C	Paládio sobre carbono
Dioxano	1,4-dioxano
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DIBAL-H	Hidreto de di-isobutilalumínio
Cpd	Composto

Abreviações	Média
Satd	Saturado
Aq	Aquoso
TsCl	Cloreto de 4-metilbenzenossulfonila
MsCl	Cloreto de metanossulfonila
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butila
ACN	Acetonitrila
MeCN	Acetonitrila
Et_2AlCl	Cloreto de dietilalumínio
n-BuLi	n-butilítio
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
TLC	Cromatografia de camada fina

EXEMPLO B. PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS IB PARA XXXIB

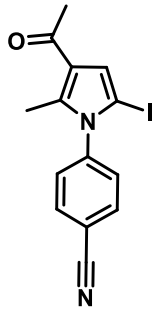
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IB: 4-(3-ACETIL-5-IODO-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA



A. 4-(3-Acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000419] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras, de 2 L, foi colocada uma mistura de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (30.0 g, 244 mmol), 4-fluorobenzonitrila (44,0 g, 363 mmol), Cs_2CO_3 (156 g, 479 mmol) e *N,N-dimetilformamida* (400 mL). A mistura resultante foi aquecida a 130 °C por 16 h e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (1.2 L) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x600 mL). Os

extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x200 mL) e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 45 g (82%) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{12}N_2O$: 225 (M+H); encontrado 225. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,81 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,72 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

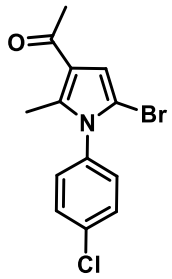


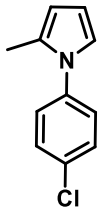
B. 4-(3-Acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000420] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 2 L, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (20,0 g, 89,2 mmol) em diclorometano (1 L). À solução, foi adicionado *N*-iodosuccinimida sólido (40,0 g, 178 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 40 ^{o}C por 16 h. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi lavada com uma solução aquosa, saturada de $Na_2S_2O_3$ (3x400 mL) e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 30 g (96%) de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}IN_2O$: 350 (M+H); encontrado 350. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40

(s, 3H).

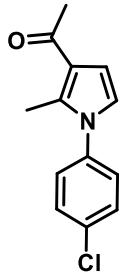
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IIB: 1-(5-BROMO-1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-3-IL)ETAN-1-ONA





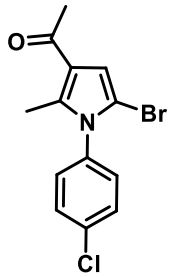
A. 1-(4-Clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol

[000421] Uma mistura de 4-oxo-pentanal (5,00 g, 50,00 mmol) e 4-cloroanilina (6,35 g, 50,00 mmol) em ácido acético (50 mL) foi aquecida a 120 °C por 3 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O produto em bruto restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel de malha de 60-120 e eluído com hexano para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol (3,0 g, 31%) como um líquido incolor. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,72 (brt, *J*= 2,1 Hz 1H), 6,18 (brt, *J*= 3,1 Hz, 1H), 6,03 (brs, 1H), 2,19 (s, 3H).



B. 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000422] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, foi colocada uma solução de 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol (4,0 g, 20,87 mmol) em diclorometano (40 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC, após o que cloreto de acetila (2,46 g, 31,34 mmol) e uma solução de cloreto de dietilalumínio (25% em peso em tolueno, 35 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar por 2 h a 0 ºC antes de ser diluída com água gelada (100 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/hexanos (1:20) como eluente, para proporcionar 1,7 g (35%) de 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{12}ClNO$: 234 (M+H); encontrado 234. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J*= 1,5Hz, 1H), 7,59 (d, *J*= 8,4Hz, 2H), 7,50 (d, *J*= 8,7Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

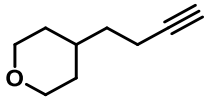


C. 1-(5-Bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000423] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (1,10 g, 4,71 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL). A solução foi resfriada a -10 ºC e, em seguida, NBS sólido (838 mg, 4,71 mmol) foi adicionado ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar a -10 ºC por 2 h antes de ser diluída com água

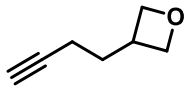
gelada (30 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/hexanos (20: 1) como eluente, para proporcionar 1,45 g (99%) de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{11}BrClNO$: 312 (M+H); encontrado 312. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,68 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

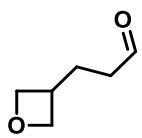
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IIIB: 4-(BUT-3-IN-1-IL)TETRA-HIDRO-2*H*-PIRAN



[000424] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetila (1,5 g, 7,81 mmol) em metanol (30 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (2,2 g, 15,92 mmol) e 3-(oxan-4-il)propanal (560 mg, 3,94 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar por 16 h à temperatura ambiente antes de ser diluída com água. A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6) como eluente. Este procedimento proporcionou 100 mg (18%) de 4-(but-3-in-1-il)oxano parcialmente puro como um óleo incolor.

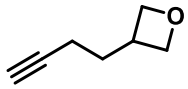
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IVB: 3-(BUT-3-IN-1-IL)OXETANO





A. 3-(oxetan-3-il)propanal

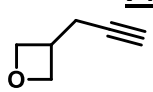
[000425] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-(oxetan-3-il)propan-1-ol (700 mg, 6,03 mmol) em diclorometano (30 mL). À solução, foi adicionado reagente de Dess-Martin (2,68 g, 6,32 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. A mistura heterogênea foi concentrada e o resíduo remanescente foi tratado com 30 mL de éter de petróleo/acetato de etila (5:1). A mistura foi deixada agitar por 10 min antes de ser filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar 0,7 g (bruto) de 3-(oxetan-3-il)propanal como um óleo amarelo claro.



B. 3-(But-3-in-1-il)oxetano

[000426] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato) de dimetila (1,2 g) em metanol (20 mL). À solução, foi adicionado carbonato de potássio (1,45 g, 10,42 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 10 min. A mistura heterogênea foi, em seguida, tratada com uma solução de 3-(oxetan-3-il)propanal (600 mg, 5,26 mmol) em metanol (2 mL) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 600 mg (em bruto) de 3-(but-3-in-1-il)oxetano como um óleo amarelo claro.

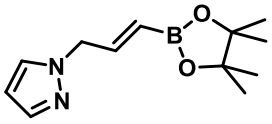
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO VB: 3-(PROP-2-IN-1-IL)OXETANO



[000427] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de

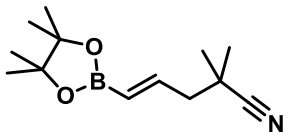
carbonato de potássio (4,14 g, 29,95 mmol) e metanol (75 mL). O frasco foi resfriado a 0 ºC e, em seguida, dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (3,45 g, 17,96 mmol) foi adicionado ao frasco gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar por 1 h a 0 ºC e, em seguida, 2-(oxetan-3-il)acetaldeído (1,5 g, 14,98 mmol) foi adicionado. A mistura bifásica foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada vigorosamente por 3 horas antes de ser extraída com acetato de etila (2 x 75 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3x70 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 1,44 g (em bruto) de 3-(prop-2-in-1-il)oxetano como um óleo incolor.

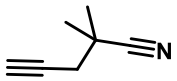
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO VIB: (*E*)-1-(3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)ALLIL)-1*H*-PIRAZOL



[000428] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol (330 mg, 3,11 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,19 g, 4,67 mmol) em etanol (10 mL). Em seguida, areia de cobre (20 mg) e metóxido de sódio (34 mg) foram adicionados ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 mL) e, em seguida, a fase orgânica foi lavada com salmoura (3x100 mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar 1,2 g (bruto) de (*E*)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)-1*H*-pirazol como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{19}BN_2O_2$: 235 (M+H); encontrado 235.

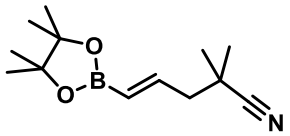
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO VIIB: (*E*)-2,2-DIMETIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PENT-4-ENENITRILA





A. 2,2-Dimetilpent-4-inenitrila

[000429] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, foi colocada uma solução de 2-metilpropanonitrila (750 mg, 10,85 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL). O sistema foi resfriado a -78 °C e, em seguida, uma solução de LDA em tetra-hidrofurano (2,0 M, 8,25 mL) foi adicionada gota a gota por 15 min. A mistura resultante foi deixada agitar por 30 min a -78 °C e, em seguida, 3-bromoprop-1-ino (2,6 g, 21,86 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 min. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e, em seguida, agitada por 2 h adicionais. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônia aquoso (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo para proporcionar 1,0 g (em bruto) de 2,2-dimetilpent-4-inenitrila como um óleo amarelo.

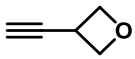


B. (*E*)-2,2-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enenitrila

[000430] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2,2-dimetilpent-4-inenitrila (1,0 g, 9,33 mmol) em etanol (30 mL). Areia de cobre (64 mg, 1,01 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-

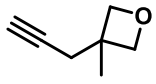
bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,08 g, 20,00 mmol) e metóxido de sódio (540 mg, 3,00 mmol, 0,30 equiv) foram então adicionados ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando éter de petróleo/acetato de etila (10:1) como eluente, para proporcionar 1,1 g (50%) de (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enenitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{22}BNO_2$: 236 (M+H); encontrado 236.

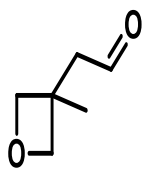
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO VIIIB: 3-ETINILOXETANO



[000431] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetila (3,74 g, 19,48 mmol), K_2CO_3 (4,42 g, 31,75 mmol) e metanol (75 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e, em seguida, oxetano-3-carbaldeído (1,17 g, 13,59 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (150 mL) e, em seguida, extraída com diclorometano (2x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e depois concentrados para proporcionar 1,37 g (em bruto) de 3-etiniloxetano como um óleo amarelo claro.

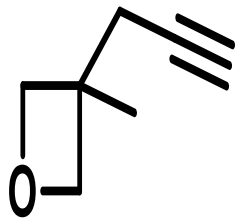
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO IXB: 3-METIL-3-(PROP-2-IN-1-IL)OXETANO





A. 2-(3-metilaxetan-3-il)acetaldeído

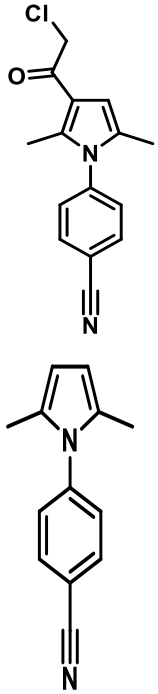
[000432] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-(3-metiloxetan-3-il)etan-1-ol (1,1 g, 9,47 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, periodinano de DessMartin (4,8 g, 11,3 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi redissolvido em acetato de etila. A mistura orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1x30 mL), seca sobre sulfato de sódio e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 1,0 g (93%) de 2-(3-metilaxetan-3-il)acetaldeído bruto como um óleo amarelo.



B. 3-Metil-3-(prop-2-in-1-il)oxetano

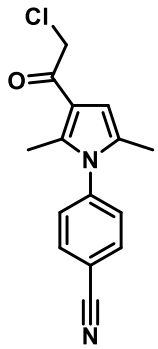
[000433] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-(3-metilaxetan-3-il)acetaldeído (800 mg, 7,01 mmol) em metanol (20 mL). Após resfriamento a 0 ºC, a solução foi tratada com carbonato de potássio sólido (1,90 g, 13,8 mmol), seguida por uma solução de dimetila (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,62 g, 8,37 mmol) em metanol (3 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h, antes de ser concentrada a vácuo. Os materiais restantes foram redissolvidos em acetato de etila (200 mL). A mistura orgânica foi lavada com salmoura (3x100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 770 mg (bruto) de 3-metil-3-(prop-2-in-1-il)oxetano como um óleo amarelo bruto.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XB: 4-(3-(2-CLOROACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA



A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

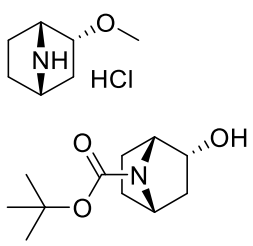
[000434] Uma mistura de *p*- aminobenzonitrila (2,0 g, 0,01 mol) e hexano-2,5-diona (5,7 g, 0,05 mol) em ácido acético (30 mL) foi aquecida sob refluxo por 2 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, o excesso de ácido acético foi removido a vácuo e o material remanescente foi diluído com água. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrads a vácuo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel de malha de 100-200, usando 2% de acetato de etila em hexanos como eluente, para proporcionar 4-(2,5-dimetil-*1H*-pirrol-1-il) benzonitrila (3,0 g, 97%) como um sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 2,03 (s, 6H).



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

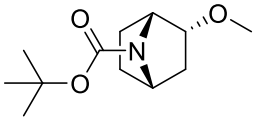
[000435] A uma suspensão fria de tricloreto de alumínio anidro (2,6 g, 0,019 mol) em diclorometano seco (50 mL), foi adicionado cloreto de cloroacetila (2,2 g, 0,019 mol). A mistura de reação foi deixada agitar por 0,5 h a 0 °C e, em seguida, uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (3,3 g, 0,018 mol) em diclorometano (30 mL) foi adicionada em uma única porção. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 2 h antes de ser vertida em água gelada. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. As fases orgânicas foram concentradas a vácuo e o resíduo remanescente foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel de malha de 100-200, usando 30% de acetato de etila em hexanos como eluente, para proporcionar 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,4 g, 31%) como um sólido preto. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,35 (s, 1H),4,46 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XIB: CLORIDRATO DE(±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-METÓXI-7-AZABICICLO[2. 2.1]HEPTANO



A. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

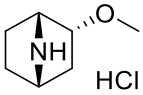
[000436] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foi colocada uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (900 mg, 4,26 mmol) em MeOH (15 mL), em seguida, $NaBH_4$ (243 mg, 6,4 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de 100 mL de água, em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel, eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:4), produzindo 550 mg (61%) do composto título como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{11}H_{20}NO_3$: 214 (M+H); encontrado: 214.



B. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-Metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000437] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado com N_2, foram colocados uma solução de (1R,2S,4S)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de*terc*-butila (358 mg, 1,68 mmol, conforme preparado na etapa anterior) e NaH (81 mg, 3,38 mmol) em DMF (5 mL). Isto foi seguido pela adição de iodometano (477 mg, 3,36 mmol), em seguida, a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de 100 mL de água e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão

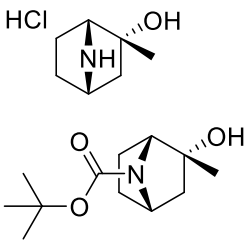
reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc/éter de petróleo (1:4), proporcionando 281 mg (74%) do composto título como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{22}NO_3$: 228 (M+H); encontrado: 228. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,29-4,26 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,11-1,08 (m, 1H).



C. Cloridrato de **(±)-**(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000438] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado com N_2, foram colocados (1*R*,2*S*,4*S*)-2-metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (280 mg, 1,23 mmol, conforme preparado na etapa anterior) e uma solução de HCl em dioxano (3 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, em seguida, a reação foi concentrada sob pressão reduzida, proporcionando 140 mg do composto título como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_7H_{14}NO$: 128 (M+H); encontrado: 128.

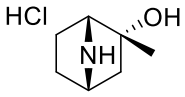
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XIIB: CLORIDRATO DE (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-METIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-OL



A. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000439] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100

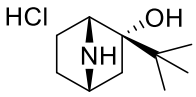
mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato *terc*-butila racêmico (1,5 g, 7,10 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL). A solução foi resfriada a -10 ^{o}C e, em seguida, brometo de metilmagnésio (7,1 mL, 3 M em éter) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada agitar a -10 ^{o}C por 1 h antes de ser diluída com cloreto de amônia aquoso. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, antes de serem concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10 a 1:3) como eluente, para proporcionar 680 mg (42%) de 2-hidróxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{21}NO_3$: 228 (M+H); encontrado: 228. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 4,15 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,87-1,51 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,39-1,29 (m, 1H).

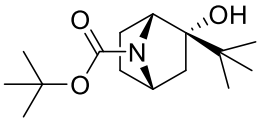


B. Cloridrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

[000440] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocado 2-hidróxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (300 mg, 1,32 mmol), que foi em seguida tratado com uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para proporcionar 300 mg de cloreto de hidrogênio de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico, bruto, como um sólido marrom claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_7H_{13}NO$: 128 (M+H); encontrado: 128.

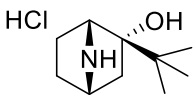
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XIIIB: CLORIDRATO DE (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*TERC*-BUTIL)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-OL





A. (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-Butil)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000441] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (1,08 g, 5,11 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL), seguido por $LaCl_3(LiCl)_2$ (3,6 mL, 1,20 equiv). A mistura resultante foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de *terc*-butilmagnésio (6 mL, 1,20 equiv). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C por 1 h e, em seguida, aquecer até a temperatura ambiente e agitar por mais 16 h. A mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 570 mg (41%) de 2-*terc*-butil-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{27}NO_3$: 270 (M+H); encontrado: 270.

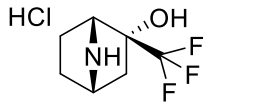


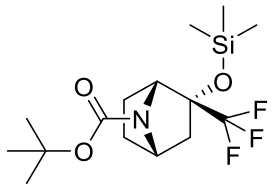
B. Cloridrato de (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-Butil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

[000442] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido

sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 2-*terc*-butil-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (570 mg, 2,12 mmol), que foi em seguida tratado com uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (10 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. A concentração da mistura de reação a vácuo proporcionou 358 mg de 2-*terc*-butil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico e bruto como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{10}H_{19}NO$: 170 (M+H); encontrado: 170.

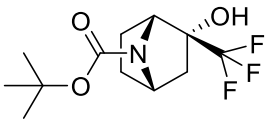
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XIVB: CLORIDRATO DE (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(TRIFLUOROMETIL)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-OL





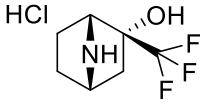
A. (1R,2R,4*S*)-2-(Trifluorometil)-2-((trimetilsilil)óxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000443] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (1,05 g, 4,97 mmol), trimetil(trifluorometil)silano (860 mg, 6,05 mmol) e fluoreto de tetrabutilamônio (20 mg, 0,08 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6) como eluente, para proporcionar 1,5 g (85%) de 2-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)óxi]-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de*terc*-butila como um óleo incolor.



B. (1R,2R,4 *S*)-2-Hidróxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000444] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (1,5 g, 7,10 mmol) e fluoreto de tetrabutilamônio (2,2 g, 8,41 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h e foi, em seguida, diluída com acetato de etila (150 mL). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 500 mg (25%) de 2-hidróxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico como um sólido branco.

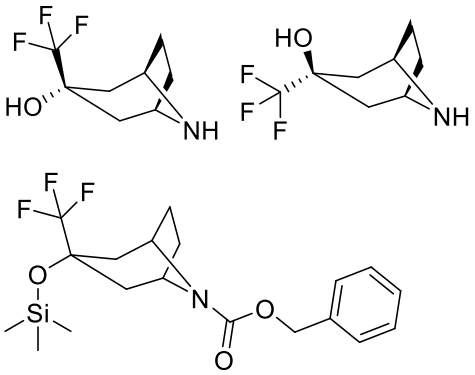


C. Cloridrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(Trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

[000445] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 2-hidróxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (560 mg, 1,99 mmol), que foi em seguida tratado com uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (10 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h, antes de ser concentrada a vácuo. Este processo proporcionou 700 mg de cloridrato de 2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico e bruto como um sólido bruto marrom

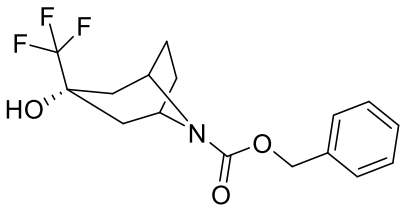
claro.

PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS XVB E XVIB: (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(TRIFLUOROMETIL)-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-OL E (1*R*,3*R*,5*S*)-3-(TRIFLUOROMETIL)-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-3-OL



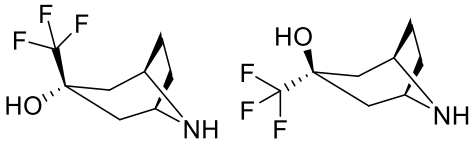
A. 3-(Trifluorometil)-3-((trimetilsilil)óxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila

[000446] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (5,2 g, 20,1 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, trimetil(trifluorometil)silano (3,4 g) e fluoreto de tetrabutilamônio (40 mg, 0,15 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 1 h. O pH da mistura de reação foi neutralizado pela adição de bicarbonato de sódio aquoso e, em seguida, extraído com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:20) como eluente, para proporcionar 7,2 g (87%) de 3-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)óxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{26}F_3NO_3Si$: 402 (M+H); encontrado: 402.



B. 3-hidróxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila

[000447] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 3-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)óxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila (7,2 g, 17,9 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL), que foi em seguida tratada com uma solução aquosa concentrada de cloreto de hidrogênio. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes do pH ser neutralizado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:8 a 1:2) como eluente, para proporcionar 2,5 g (42%) de 3-hidróxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de benzila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{18}F_3NO_3$: 330 (M+H); encontrado: 330. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,98-5,75 (m, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,10-1,57 (m, 6H)

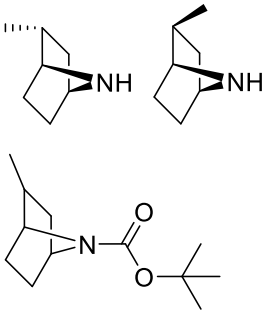


C. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol e (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(Trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

[000448] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-

8-carboxilato de benzila (1,5 g, 4,55 mmol) em metanol (25 mL), ao qual foi em seguida adicionado paládio sobre carbono (225 mg). A mistura resultante foi pulverizada com gás hidrogênio e, em seguida, deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. Os sólidos foram filtrados a partir da reação e o filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 700 mg (79%) de uma mistura de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol e (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_8H_{12}F_3NO$: 196 (M+H); encontrado: 196. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5,54 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 6H)

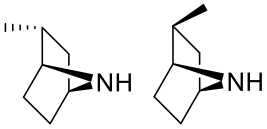
PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS XVIIB E XVIIIB: CLORIDRATO DE (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-METIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO E CLORIDRATO DE (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-METIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



A. (*1S*,*4R*)-2-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000449] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-metileno-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (800 mg, 3,83 mmol) em metanol (10 mL), ao qual paládio sobre carbono (200 mg) foi adicionado. A mistura resultante foi aspergida com hidrogênio e, em seguida, deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com metanol (20 mL) e, em seguida, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 770 mg (95%) de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como um óleo em bruto.

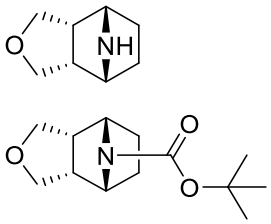
Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{21}NO_2$: 213 (M+H); encontrado: 213.



B. Cloridrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano e cloridrato de (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000450] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (670 mg, 3,17 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), que foi em seguida tratada com cloreto de hidrogênio concentrado aquoso (2 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para proporcionar 620 mg de uma mistura de cloridrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano em bruto e cloridrato de (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como um óleo amarelo.

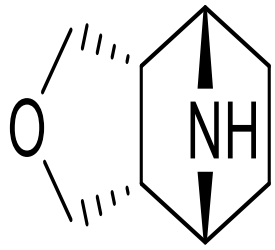
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XIXB: CLORIDRATO DE (±)-(3A*R*,4*R*,7*S*,7A*S*)-OCTA-HIDRO-4,7-EPIMINOISOBENZOFURAN



A. (3a*R*,4R,7 *S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato de *terc*-butila

[000451] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, foi colocada uma solução de (2*R*,3*S*)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (880 mg, 3,42 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, foi adicionado *n*-butil-lítio (1,4 mL, 2,45 M em hexanos). A mistura de

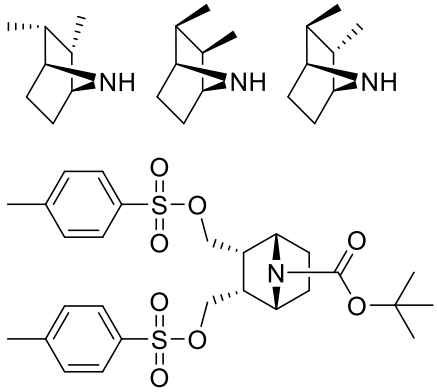
reação foi deixada agitar a 0 ºC por 30 min. Em seguida, uma solução de cloreto de tosila (650 mg, 3,41 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionada ao frasco, após o que a mistura de reação foi deixada agitar por 1 h a 0 ºC. Outra porção de *n*- butil-lítio (1,4 mL, 2,5 M em hexanos) foi adicionada ao frasco e a mistura de reação foi deixada agitar por 30 min a 0 ºC antes de ser diluída com água (15 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1/5) como eluente, para proporcionar 560 mg (68%) de (3*a*,4*R*R,7*S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato de *terc*-butila racêmico como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{21}NO_3$: 240 (M+H); encontrado: 240.



B. Cloridrato de (±)-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-Octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofuran

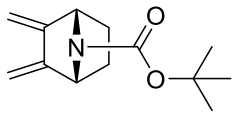
[000452] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato *terc*-butila racêmico (560 mg, 2,34 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL), que foi em seguida tratada com ácido clorídrico aquoso concentrado (1 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para fornecer 470 mg de cloridrato de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofura racêmico como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H); encontrado: 140.

PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS XXB, XXIB E XXIIB: CLORIDRATO DE (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-DIMETIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO E CLORIDRATO DE (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-DIMETIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO E CLORIDRATO DE (±)-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-DIMETIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



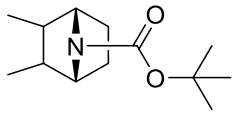
A. (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Bis((tosilóxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000453] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de cloreto de tosila (10,4 g, 0,055 mol) em piridina (30 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com uma solução de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (680 mg, 2,64 mmol) em piridina (2 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água (30 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1/1), como eluente, para proporcionar 719 mg (48%) de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((tosilóxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{35}NO_8S_2$: 566 (M+H); encontrado: 566.



B. (1*R*,4*S*)-2,3-Dimetileno-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

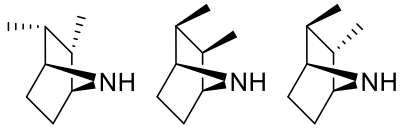
[000454] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((tosilóxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (719 mg, 1,27 mmol) em dimetilsulfóxido (5 mL), que foi em seguida tratada com *terc*-butóxido de potássio (356 mg, 3,17 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi, em seguida, diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (3x20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x30 mL) e secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 280 mg (bruto) de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetileno-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{19}NO_2$: 222 (M+H); encontrado: 222.



C. (1*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

[000455] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetileno-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila em bruto (280 mg, 1,27 mmol) em acetato de etila (20 mL), que foi em seguida tratada com Pd/C sólido (28 mg). A suspensão foi desgaseificada a vácuo e novamente preenchida com gás hidrogênio várias vezes. A mistura foi deixada agitar sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente por 16 h. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de

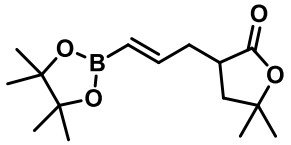
reação e o filtrado foi concentrado a vácuo. Este processo proporcionou 280 mg (98%) de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{23}NO_2$: 226 (M+H); encontrado: 226.



D. Cloridrato de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano e cloridrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano e cloridrato de (±)-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000456] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (270 mg, 1,20 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), que foi em seguida tratada com ácido clorídrico aquoso concentrado (1 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 220 mg (bruto) de uma mistura de cloridrato de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano, cloridrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano e cloridrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como um sólido amarelo.

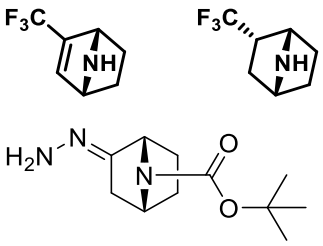
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXIIIB: (±)-(*E*)-5,5-DIMETIL-3-(3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)ALLIL)DI-HIDROFURAN-2(3*H*)-ONA



[000457] Em um tubo selado de 5 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 5,5-dimetil-3-(prop-2-in-1-il)di-hidrofuran-2(3*H*)-ona (152 mg, 1,00 mmol) em etanol (3 mL). À solução, foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolano) (381 mg, 1,50 mmol), metóxido de sódio (11 mg, 0,20 mmol) e pó de cobre (6,4 mg, 0,10 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 5) como eluente, para proporcionar 240 mg (86%) de (±)-(*E*)-5,5-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)di-hidrofuran-2(3*H*)-ona como um óleo amarelo.

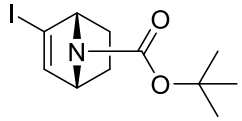
PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS XXIVB E XXVB: CLORIDRATO DE (±)-(1*S*,4*R*)-2-(TRIFLUOROMETIL)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPT-2-ENO E CLORIDRATO DE (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(TRIFLUOROMETIL)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



A. (1*S*,4*R*)-2-Hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

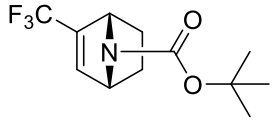
[000458] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (2,11 g, 10,0 mmol) em metanol (50 mL). A solução foi tratada com $N_2H_4H_2O$ (5,0 g, 100 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 65 ^oC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 3,0 g (bruto) de (1*S*,4*R*)-2-hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-

carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{11}H_{19}N_3O_2$: 226 (M+H); encontrado: 226.



B. (1*S*,4*R*)-2-Iodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

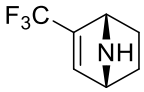
[000459] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de iodo (6,76 g, 26,6 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (7,59 g, 66,5 mmol), tetra-hidrofurano (40 mL) e éter dietílico (20 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e deixada agitar por 30 min antes de ser tratada com uma solução de (1*S*,4*R*)-2-hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (2,99 g, 13,3 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por mais 20 h. A reação foi extinta por meio da adição de tiossulfato de sódio aquoso e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:15) como eluente, para proporcionar 340 mg (8%) de (1*S*,4*R*)-2-iodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{11}H_{16}INO_2$: 322 (M+H); encontrado: 322.



C. (1*S*,4*R*)-2-(Trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

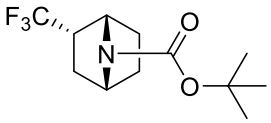
[000460] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido

sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de (1*S*,4*R*)-2-iodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (561 mg, 1,75 mmol), hexametilfosforamida (3,76 g, 21,0 mmol), iodeto de cobre (I) (2,00 g, 10,5 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). A mistura resultante foi tratada com 2,2-difluoro-2-(fluorossulfonil)acetato de metila (3,36 g, 17,5 mmol) e, em seguida, aquecida a 70 ºC por 24 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e, em seguida, lavada com cloreto de amônia aquoso (3x50 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:15) como eluente, para proporcionar 398 mg (87%) de (1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{16}F_3NO_2$: 264 (M+H); encontrado: 264.



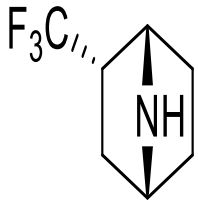
D. Cloridrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(Trifluoromethil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ene

[000461] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocadas uma mistura de (1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (398 mg, 1,51 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 10 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada a vácuo para produzir 300 mg (bruto) de cloridrato de (±)-(*1S*,*4R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_7H_8F_3N$: 164 (M+H); encontrado: 164.



E. (1*S*,2*S*,4*R*)-2-(Trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

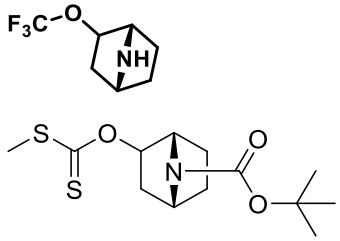
[000462] Em um reator de tanque de pressão de 30 mL, foi colocada uma solução de (1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (428 mg, 1,63 mmol) em metanol (25 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (86 mg) e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. O reator foi pressurizado com hidrogênio a 5 atm e, em seguida, aquecido a 50 °C por 3 h. Após resfriar e ventilar o reator, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e, em seguida, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 322 mg (75%) de (1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{18}F_3NO_2$: 266 (M+H); encontrado: 266.



F. Cloridrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(Trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

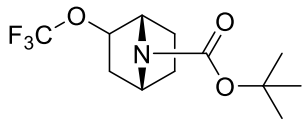
[000463] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de (1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*--butila (322 mg, 1,22 mmol) e cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (8 mL, 4M). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada a vácuo para proporcionar 105 mg (43%) de cloridrato de (±)-2-(trifluorometil)-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano como um óleo amarelo.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXVIB: CLORIDRATO DE (±)-(1*S*,4*R*)-2-(TRIFLUOROMETÓXI)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



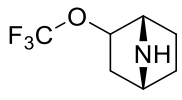
A. (1*S*,4*R*)-2-(((Metiltio)carbonotioil)óxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

[000464] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (1,07 g, 5,00 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com hidreto de sódio (240 mg, 10,0 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 1,5 horas. A mistura de reação foi novamente resfriada a 0 ºC e, em seguida, dissulfeto de carbono (1,9 g, 25,0 mmol, 5,00 equiv) foi adicionado ao frasco gota a gota por 5 min. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por mais 3 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 ºC, seguida pela adição de CH_3I (1,42 g, 10,0 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura reduzida por 1 h e foi, em seguida, diluída com cloreto de amônia aquoso. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 1,1 g (73%) de (1*S*,4*R*)-2-(((metiltio)carbonotioil)óxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo.



B. (1*S*,4*R*)-2-(Trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

[000465] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de *N*-bromossuccinimida (4,45 g, 25,0 mmol) em diclorometano (30 mL). A solução foi resfriada a -40 ºC e, em seguida, fluoreto-piridina de hidrogênio (70%, 5 mL) e piridina (2,3 mL) foram adicionados gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, agitar por 5 min, e foi, em seguida, resfriada a 0 ºC. A mistura foi tratada com 2-[[(metilsulfanil)metanotioil]oxi]-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (1,52 g, 5,00 mmol) e foi deixada agitar por 1 h. O pH da mistura de reação foi ajustado para 10 através da adição de hidróxido de sódio aquoso e, em seguida, extraído com diclorometano (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x40 mL), secos sobre sulfato de sódio e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 200 mg (14%) de (1*S*,4*R*)-2-(trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{18}F_3NO_3$: 282 (M+H); encontrado: 282.

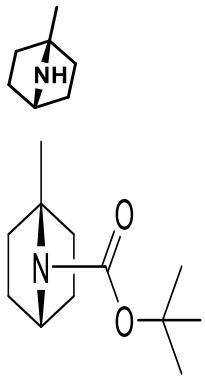


C. Cloridrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(Trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000466] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma mistura de (1*S*,4*R*)-2-(trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (281 mg, 1,00 mmol) e uma solução de cloreto de

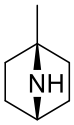
hidrogênio em 1,4-dioxano (8 mL, 4,0 M). A mistura resultante foi deixada agitar por 2 h à temperatura ambiente antes de ser concentrada a vácuo para proporcionar 217 mg (bruto) de cloridrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como óleo amarelo.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXVIIB: CLORIDRATO DE (1*S*,4*S*)-1-METIL-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO



A. (1*s*,4*s*)-1-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

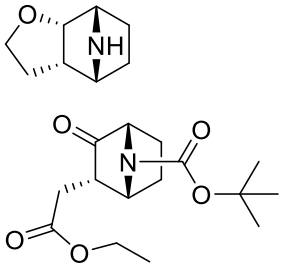
[000467] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (1,0 g, 5,08 mmol) e *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (884 mg, 7,62 mmol) em éter dietílico (30 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com lítio de *s*-butila (1M, 7,62 mL, 7,62 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 3 h e, em seguida, iodometano puro (1,44 g, 10,2 mmol) foi adicionado ao frasco. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 16 h antes de ser diluída com uma solução aquosa de cloreto de amônia. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 1,12 g (bruto) de 1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{21}NO_2$: 212 (M+H); encontrado: 212.



B. Cloridrato de (1*s*,4*s*)-1-Metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

[000468] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de 1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (670 mg, 3,17 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 14 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada a vácuo para proporcionar 572 mg (bruto) de cloridrato de (1*s*,4*s*)-1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como um óleo.

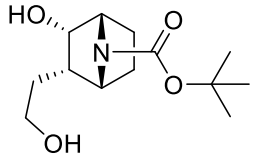
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXVIIIB: HIDRO-4-METILBEZENOSSULFONATO DE (±)-(3A*S*,4*R*,7*S*,7A*S*)-OCTA-HIDRO-4,7-EPIMINOBENZOFURAN



A. (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

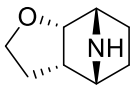
[000469] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de lítio de n-butila (16 mL, 2,5 M, 2,00 equiv) em tetra-hidrofurano (100 mL). A solução foi resfriada a -78 ^{o}C e, em seguida, (1*R*,4*S*)-2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila racêmico (4,22 g, 20,0 mmol) foi adicionado ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura reduzida por 30 min antes de ser tratada com 2-bromoacetato de etila (9 mL, 0,08 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por mais uma hora. A mistura de reação foi

diluída com uma solução aquosa de cloreto de amônia e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x30 mL), secas sobre Na_2SO_4 e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 4,23 g (71%) de (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{23}NO_5$: 298 (M+H); encontrado: 298.



B. (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-Hidróxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

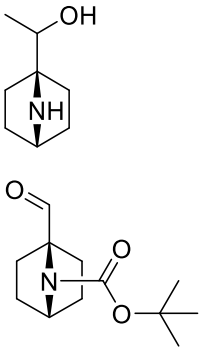
[000470] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (297 mg, 1,00 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 ^oC e, em seguida, tratada com hidreto de alumínio e lítio (114 mg, 3,00 mmol) em porções. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^oC por 3 h antes de ser tratada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia (10 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x15 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x15 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar 115 mg (45%) de (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-hidróxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{23}NO_4$: 258 (M+H); encontrado: 258.



C. Hidro-4-metilbezenossulfonato de (±)-(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*S*)-Octa-hidro-4,7-epiminobenzofuran

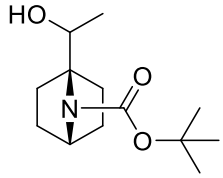
[000471] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-hidróxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (464 mg, 1,80 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A solução foi, em seguida, tratada com lítio de *n*-butila (0,74 mL, 1,00 equiv.) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 30 min e foi, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de 4-metilbenzenossulfonilo (343 mg, 1,80 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x15 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 210 mg (37%) de hidro-4-metilbezenossulfonato de (3a*S*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminobenzofurano como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H); encontrado: 140.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXIXB: CLORIDRATO DE (±)-1-((1*S*,4*S*)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-1-IL)ETAN-1-OL



A. (1*s*,4*s*)-1-Formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila

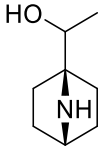
[000472] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (1,18 g, 5,99 mmol), *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (1,04 g, 8,98 mmol) e éter dietílico (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com lítio de *s*-butila (576 mg, 1,50 equiv.) gota a gota. A mistura foi deixada agitar a 0 °C por 1,5 h e foi, em seguida, tratada com uma solução de formato de etila (1,33 g, 18,0 mmol) em éter dietílico (5 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por mais 14 h antes de ser diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 352 mg (26%) de (1*s*,4*s*)-1-formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila como óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{19}NO_3$: 226 (M+H); encontrado: 226.



B. (1*s*,4*s*)-1-(1-Hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

[000473] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (1*s*,4*s*)-1-formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (291 mg, 1,30 mmol) em tetra-hidrofurano (8 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com uma solução de brometo de metilmagnésio (1M, 2,62 mL,

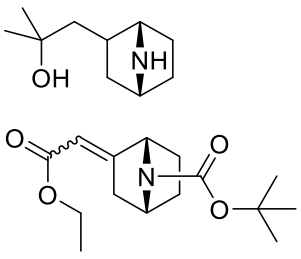
2,62 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 2 h antes de ser diluída com salmoura. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 152 mg (49%) de (1*s*,4*s*)-1-(1-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{23}NO_3$: 242 (M+H); encontrado: 242.



C. Cloridrato de (±)-1-((1*s*,4*s*)-7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etan-1-ol

[000474] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocadas uma mistura de (1*s*,4*s*)-1-(1-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (352 mg, 1,46 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (8 mL, 4M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para proporcionar 312 mg (bruto) de cloridrato de (±)-1-((1*s*,4*s*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etan-1-ol como um óleo amarelo.

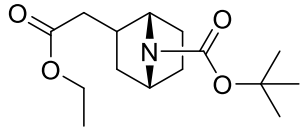
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXXB: CLORIDRATO DE (±)-1-((1S,4R)-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-IL)-2-METILPROPAN-2-OL



A. (1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetilideno)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

[000475] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido

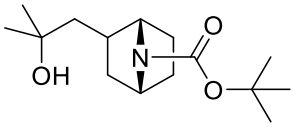
sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-(dietoxifosforil)acetato de etila (2,7 g, 12,0 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com *terc*- butóxido de potássio (1,34 g, 12,0 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 2 h, que foi em seguida tratada com uma solução de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de*terc*-butila racêmico (848 mg, 4,01 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 48 h, após o que a mistura foi diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:20) como eluente, para proporcionar 1,02 g (90%) de (1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetilideno)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{23}NO_4$: 282 (M+H); encontrado: 282.



B. (1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

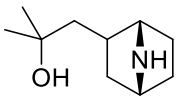
[000476] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetilideno)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butila (500 mg, 1,78 mmol) em metanol (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (0,1 g) e a mistura resultante foi aspergida com gás hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h antes dos sólidos serem filtrados a partir da mistura. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 0,46 g (91%) de

(1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{25}NO_4$: 284 (M+H); encontrado: 284.



C. (1*S*,4*R*)-2-(2-Hidróxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila

[000477] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (1*S*,4*R*)-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila (500 mg, 1,76 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com uma solução de brometo de metilmagnésio em tetra-hidrofurano (1M, 17,6 mL, 17,6 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h antes de ser diluída com água (15 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x15 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 343 mg (72%) de (1*S*,4*R*)-2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-butila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{27}NO_3$: 270 (M+H); encontrado: 270.

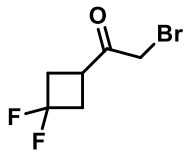


D. Cloridrato de (±)-1-((1*S*,4*R*)-7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpropan-2-ol

[000478] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (1*S*,4*R*)-2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (±)-*terc*-

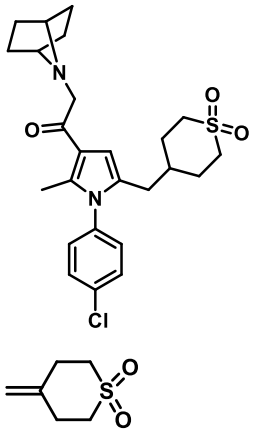
butila (430 mg, 1,60 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL), que foi em seguida tratada com ácido clorídrico concentrado (3 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h antes de ser concentrada a vácuo para proporcionar 253 mg (94%) de cloridrato de (±)-1-((1*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpropan-2-ol como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{10}H_{19}NO$: 170 (M+H); encontrado: 170.

PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO XXXIB: 2-BROMO-1-(3,3-DIFLUOROCICLOBUTIL)ETAN-1-ONA



[000479] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma mistura de ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (4,0 g, 29,4 mmol), tetra-hidrofurano (60 mL) e *N, N*-dimetilformamida (1 mL). A mistura foi tratada com cloreto de oxalila (5,6 g, 44,1 mmol) gota a gota e, em seguida, deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi, em seguida, tratada com diazometano de trimetilsilila (14,7 mL, 1,00 equiv). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h antes de brometo de hidrogênio (7,14 g, 88,2 mmol) ser adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por mais 4 h antes de ser diluída com água (500 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 500 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 500 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 6,4 g de 2-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)etan-1-ona como um óleo amarelo em bruto.

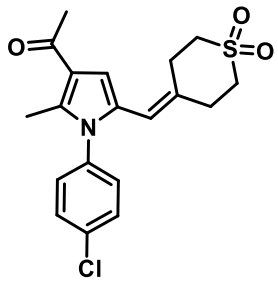
EXEMPLO 1B. 2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-5-((1,1-DIOXIDOTETRA-HIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)METIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-3-IL)ETAN-1-ONA (25B)



A. 1,1-dióxido de 4-metilenotetra-hidro-*2H*-tiopirano

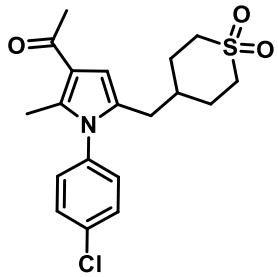
[000480] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, purgado e mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de zinco metálico (0,79 g, 12,1 mmol) e di-iodometano (1,81 g, 6,76 mmol) em THF (20 mL). A mistura resultante foi deixada agitar por 0,5 h a 0 °C. Uma solução de tetracloreto de titânio (256 mg, 1,35 mmol) em THF (1,35 mL) foi, em seguida, adicionada ao recipiente de reação e a mistura resultante foi deixada agitar por 0,5 h a 0 °C. Uma solução de 1,1-dióxido de tetra-hidro-4*H*-tiopiran-4-ona (200 mg, 1,35 mmol) em oxolano (4 mL) foi adicionada ao recipiente de reação e a mistura resultante foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitar por mais 2 h. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com 1 N de ácido clorídrico aquoso (100 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (5x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em sílica, usando acetato de etil-hexano (1: 5) como eluente, para proporcionar 160 mg (81%) de 1,1-dióxido de 4-metilenotetra-hidro-2*H*-tiopirano como um sólido branco. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,95 (s, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H),

2,75-2,72 (m, 2H).



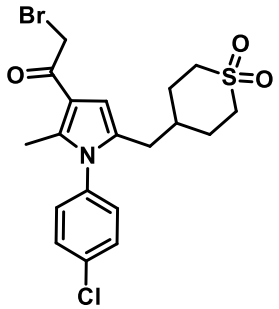
B. 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-4*H*-tiopiran-4-ilideno)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000481] Em um tubo selado de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (500 mg, 1,60 mmol), 1,1-dióxido de metilenotetra-hidro-2*H*- tiopirano (469 mg, 3,21 mmol) e di-isopropiletilamina (622 mg, 4,81 mmol) em N,*N*-dimetilformamida (15 mL). À mistura, foram adicionados $P(o\text{-}Tol)_3$ (195 mg, 0,64 mmol) e $Pd(OAc)_2$ (72 mg, 0,32 mmol). O sistema resultante foi aquecido por 1 hora a 160 ^oC e, em seguida, deixado resfriar à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 3) como eluente, para proporcionar 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-4*H*-tiopiran-4-ilideno)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (225 mg, 37%) como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{20}ClNO_3S$: 378 (M+H); encontrado 378.



C. 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

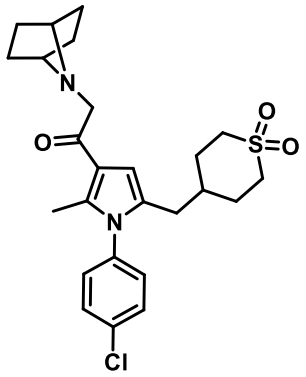
[000482] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, purgado e mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-4*H*-tiopiran-4-ilideno)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (280 mg, 0,74 mmol) e PtO_2 (30 mg) em acetato de etila (5 mL). A mistura resultante foi desgaseificada e novamente preenchida com gás hidrogênio. O sistema foi deixado agitar à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi, em seguida, filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 3) como eluente, para proporcionar 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (150 mg, 53%) como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{22}ClNO_3S$: 380 (M+H); encontrado 380.



D. 2-Bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000483] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50

mL, purgado e mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma solução de 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (120 mg, 0,32 mmol) em tetra-hidrofurano (8 mL). Ao frasco, foi adicionada di-isopropiletilamina (163 mg, 1,26 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 1 h. Ao frasco foram, em seguida, adicionados TMSOTf (140 mg, 0,63 mmol) e uma solução de NBS (56 mg, 0,31 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL), gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 10 min e foi, em seguida, extinta por meio da adição de água. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração do filtrado a vácuo proporcionaram 2-Bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (120 mg, em bruto) como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{21}BrClNO_3S$: 458 (M+H); encontrado 458.

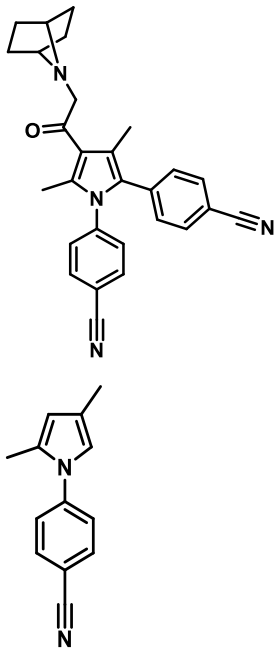


E. 2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**25B**)

[000484] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de 2-Bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (120 mg, 0,26 mmol), cloreto de hidrogênio de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (70 mg, 0,52 mmol) e carbonato de

potássio (144 mg, 1,04 mmol) em N,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h e foi, em seguida, diluída com água. O sólido que se formou foi coletado por filtração e, em seguida, lavado com água e metanol para proporcionar 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**25B**) (24 mg, 19%) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$: 475 (M+H); encontrado 475. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63-7,61 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,37-7,34 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,27-2,25 (d, 2H, *J*=6,6 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 5H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 1H).

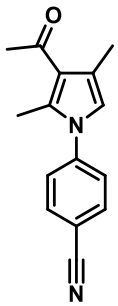
EXEMPLO 2B. 4,4'-(4-(2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-3,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1,2-DI-IL)DIBENZONITRILA (16B)



A. 4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000485] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de

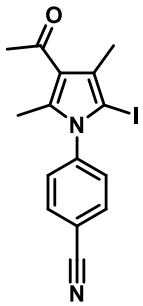
2,4-dimetil-1*H*-pirrol (6,01 g, 63,2 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (30 mL). À solução, foram adicionados 4-fluorobenzonitrila (11,5 g, 94,7 mmol) e Cs_2CO_3 (30,9 g, 94,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 130 °C durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x200 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:50) como eluente, para proporcionar 9,05 g (73%) de 4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{12}N_2$: 197 (M+H); encontrado 197.



B. 4-(3-Acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

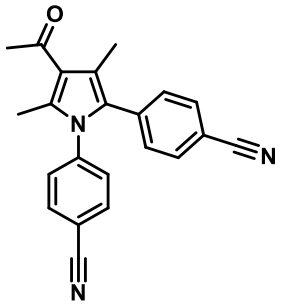
[000486] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (3,00 g, 15,3 mmol) em diclorometano (25 mL). À solução, foram adicionados cloreto de acetila (1,43 g, 18,2 mmol) e clorodietilalumínio (3,70 g, 30,7 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com bicarbonato de sódio aquoso (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para

proporcionar 875 mg (24%) de 4-(3-acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{14}N_2O$: 239 (M+H); encontrado 239. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).



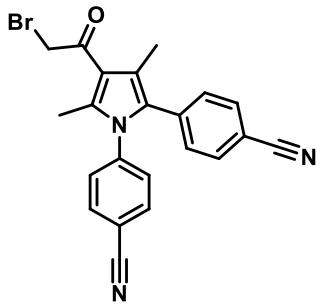
C. 4-(3-Acetil-5-iodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000487] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (600 mg, 2,52 mmol) em diclorometano (7 mL). A esta solução, foi adicionado 1-iodopirrolidina-2,5-diona (1,13 g, 5,04 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com tiossulfato de sódio aquoso (100 mL) e a mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 860 mg (94%) de of 4-(3-acetil-5-iodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{13}IN_2O$: 365 (M+H); encontrado 365. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85-7,83 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).



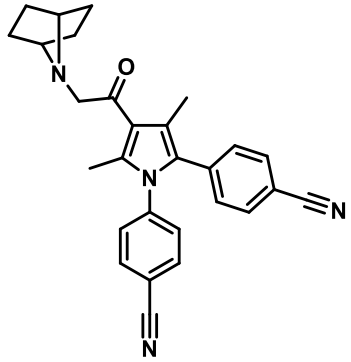
D. 4,4'-(4-Acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila

[000488] Em um tubo selado de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-iodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 0,82 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL). À solução, foram adicionados Cs_2CO_3 (538 mg, 1,65 mmol), ácido (4-cianofenil)borônico (243 mg, 1,65 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (59 mg, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 ^oC durante a noite. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 2) como eluente, para proporcionar 150 mg (54%) de 4,4'-(4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{17}N_3O$: 340 (M+H); encontrado 340.



E. 4,4'-(4-(2-Bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila

[000489] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4,4'-(4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila (264 mg, 0,78 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL). À essa solução, foram adicionados di-isopropiletilamina (403 mg, 3,12 mmol), TMSOTf (346 mg, 1,56 mmol) e 1-bromopirrolidina-2,5-diona (139 mg, 0,78 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 h e foi, em seguida, diluída com tiossulfato de sódio aquoso (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 2) como eluente, para proporcionar 80 mg (em bruto) de 4,4'-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{16}BrN_3O$: 418 (M+H); encontrado 418.

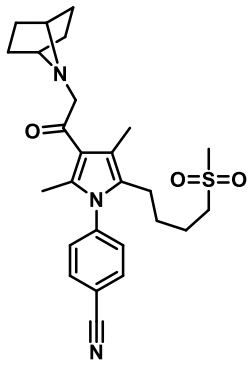


F. 4,4'-(4-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila (**16B**)

[000490] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4,4'-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila (30 mg, 0,07 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL). À solução, foram adicionados K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) e cloridrato de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (19 mg, 0,14 mmol). A

mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente, para proporcionar 25 mg (79%) de 4,4'-(4-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-di-il)dibenzonitrila (**16B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{26}N_4O$: 435 (M+H); encontrado 435. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 3,99 (brs, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 4H), 1,72-1,70 (m, 4H).

EXEMPLO 3B. 4-(3-(2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,4-DIMETIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUTIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (1B)

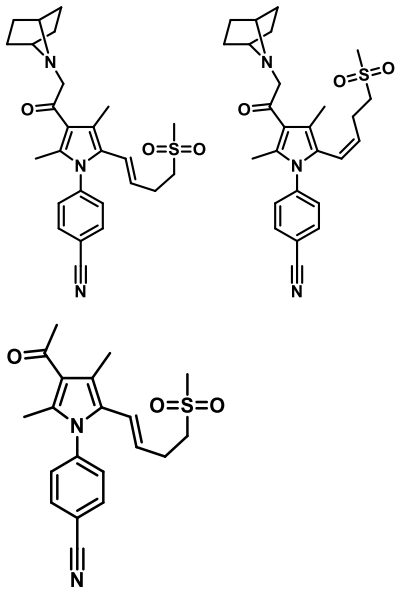


A. 4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000491] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-[3-(2-[7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il]acetil)-5-[(1*E*)-4-metanossulfonilbut-1-en-1-il]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrila (Composto **36B**) (21 mg, 0,05 mmol) em acetato de etila (10 mL). À essa solução, foi adicionado paládio sólido sobre carbono (5 mg). A mistura e o vaso de reação foram purgados com gás hidrogênio e o sistema resultante foi deixado agitar

durante a noite à temperatura ambiente. Após a remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridgeTM Prep C18 5 µm OBDTM 19*100 mm; fase móvel - água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (10,0% CH_3CN até 90,0% em 10 min, até 95,0% em 1,5 min, até 10,0% em 1,5 min); Detector UV de 254 nm. A purificação proporcionou 4 mg (19%) de 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**1B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_3S$: 468 (M+H); encontrado 468. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4): δ 8,01-7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,52-2,48 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 5H), 1,89-1,87 (m, 4H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H).

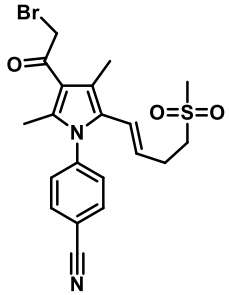
EXEMPLO 4B. (*E*)-4-(3-(2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,4-DIMETIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUT-1-EN-1-IL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (32) E (*Z*)-4-(3-(2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,4-DIMETIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUT-1-EN-1-IL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (36B)



A. (*E*)-4-(3-Acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-

il)benzonitrila

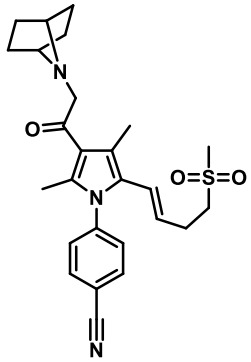
[000492] Em um tubo selado de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-iodo-2,4-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzonitrila (600 mg, 1,65 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). À solução, foram adicionados di-isopropiletilamina (426 mg, 3,30 mmol), 4-metanossulfonilbut-1-eno (442 mg, 3,29 mmol), P(*o*-Tol)$_3$ (148 mg, 0,49 mmol) e acetato de paládio (acetiloxi) (100 mg, 0,33 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120 ºC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (100 mL) e a mistura foi, em seguida, extraída com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 200 mg (33%) de (*E*)-4-(3-acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{22}N_2O_3S$: 371 (M+H); encontrado 371.



B. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000493] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (256 mg, 0,69 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL), di-

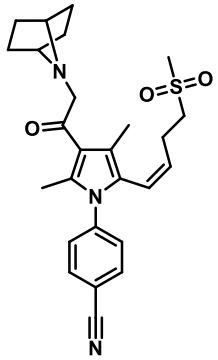
isopropiletilamina (357 mg, 2,76 mmol), trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (307 mg, 1,38 mmol) e 1-bromopirrolidina-2,5-diona (123 mg, 0,69 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi diluída com tiossulfato de sódio aquoso (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 60 mg (19%) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{21}BrN_2O_3S$: 449 (M+H); encontrado 449.



C. (*E*)-4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**32B**)

[000494] Em um fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (50 mg, 0,11 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (30 mg, 0,22 mmol) e cloridrato de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (30 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando as seguintes condições: Coluna XBridgeTM Prep C18 5 µm

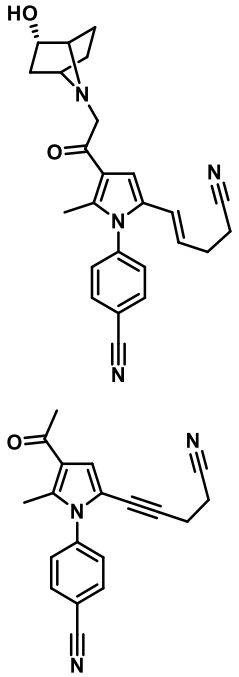
OBDTM 19*100 mm; fase móvel - água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (20,0% de CH_3CN até 80,0% em 15 min, até 95,0% em 5 min, até 10,0% em 3 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 17 mg de (*E*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**32B**) como um sólido branco e 4 mg (7%) de (*Z*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**36B**). Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_3S$: 466 (M+H); encontrado 466. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4): δ 7,95-7,93 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,01-5,97 (d, *J*= 15,6Hz, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,12 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 4H), 1,70-1,68 (m, 4H), 1,29 (brs, 5H).



D. (*Z*)-4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**36B**)

[000495] Vide entrada C (acima) para o procedimento sintético. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_3S$: 466 (M+H); encontrado 466. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 5,78-5,62 (m, 2H), 5,08-5,04 (m, 1H), 3,74-3,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,48-3,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,20-2,19 (d, *J*= 2,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 1H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H)

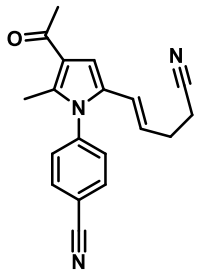
EXEMPLO 5B. (±)-4-(5-((*E*)-4-CIANOBUT-1-EN-1-IL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (20B)



A. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000496] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 5,71 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL), seguido por CuI (54 mg, 0,28 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0,28 mmol). A esta mistura foram adicionados pent-4-inenitrila (686 mg, 8,67 mmol) e trietilamina (5,77 g, 57,02 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 ^oC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (3x 100mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10 a 1:4) como eluente, para proporcionar 1,3 g (76%) de 4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como uma

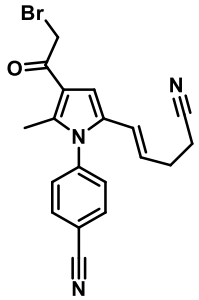
espuma marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{15}N_3O$: 302 (M+H); encontrado 302.



B. (*E*)-4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

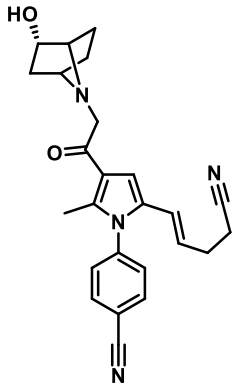
[000497] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 6,64 mmol) em tolueno (35 mL), seguido por $Pd(dppf)Cl_2$ (308 mg, 0,42 mmol), dppf (770 mg, 1,39 mmol), $CuSO_4$ (672 mg, 4,21 mmol), trietilsilano (2,44 g, 20,3 mmol) e água (3,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 100 ^oC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (50 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6 a 1:2) como eluente, para proporcionar 1,5 g do composto título. Esse material foi, em seguida, purificado por SFC preparativa sob as seguintes condições: (SFC prep 350) Coluna- Phenomenex Lux 5u Celulose-3, 5*25 cm, 5 µm; fase móvel- CO_2 (70%), 2-propanol (30%); Detector - UV de 220 nm. Este processo proporcionou 520 mg (26%) de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{17}N_3O$: 304 (M+H); encontrado 304. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,98-5,83 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,46-3,42 (m,

1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H).



C. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000498] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (120 mg, 0,40 mmol) e di-isopropiletilamina (205 mg, 1,59 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a -30 ^{o} C e, em seguida, TMSOTf (132 mg, 0,59 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, agitada por 1 h. A mistura de reação foi resfriada, novamente, a 0 ^{o}C e, em seguida, 1-bromopirrolidina-2,5-diona (78 mg, 0,44 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 20 min. A mistura de reação foi diluída com água e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 80 mg (53%) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}BrN_3O$: 382 (M+H); encontrado 382.

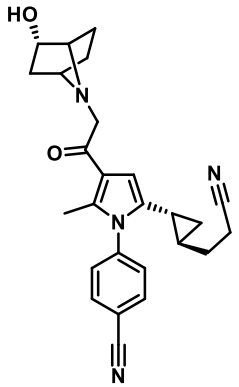


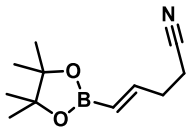
D. (±)-4-(5-((*E*)-4-Cianobut-1-en-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**20B**)

[000499] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-[3-(2-bromoacetil)-5-[(1E)-4-cianobut-1-en-1-il]-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzonitrila (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados cloridrato de (±)-(1R,2R,4S)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (63 mg, 0,42 mmol, 2,01 equiv) e carbonato de potássio (116 mg, 0,84 mmol, 4.01 equiv). A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com H_2O. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (3x10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol (10:1). O produto bruto foi purificado por HPLC Prep sob as seguintes condições (Waters): Coluna XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150mm 5 μm 13nm; fase móvel, água com 0,5% de NH_4HCO_3 e ACN (30,0% de ACN até 70,0% em 8 min); Detector UV de 254/220 nm. Isso resultou em 23,4 mg (27%) de 4-[5-[(1E)-4-cianobut-1-en-1-il]-3-[2-[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il]acetil]-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzonitrila (**20B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{26}N_4O_2$: 415 (M+H); encontrado 415. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,98-5,88 (m, 2H),

4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,85-0,72 (m, 1H).

EXEMPLO 6B. (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-CIANOETIL)CICLOPROPIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (17B)

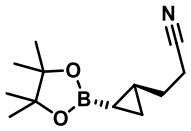




A. (*E*)-5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enenitrila

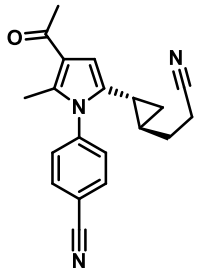
[000500] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11,6 g, 45,7 mmol), pó de cobre (248 mg, 3,90 mmol), metóxido de sódio (1,4 g, 25,9 mmol, 30% em metanol) e etanol (50 mL). À mistura, foi adicionado pent-4-inenitrila (3,0 g, 37,9 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com diclorometano (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando acetato de etila/éter de petróleo (1:80 a 1:40) como eluente para fornecer 1,5 g (19%) de (*E*)-5-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enenitrila como um sólido branco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,60-6,54 (m, 1H), 6,59-6,53 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,27 (s, 12H).



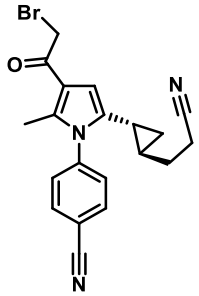
B. (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrila

[000501] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (10 mL), seguido por uma solução de dietilzinco (5 mL, 1 M em hexano). A solução foi resfriada a -78 ^{o}C e, em seguida, CH_2I_2 (2,60 g, 9,71 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura reduzida por 30 min e, em seguida, uma solução de (*E*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent- 4-enenitrila (500 mg, 2,41 mmol) foi adicionada à mistura. O sistema resultante foi deixado aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, agitar por 3 h. A reação foi diluída com 1M de HCl aquoso (5 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com carbonato de sódio aquoso (3x15 mL), salmoura (2x20 mL) e secos sobre sulfato de sódio anidro. A concentração do filtrado orgânico proporcionou 600 mg de (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrila bruta como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{20}BNO_2$: 222 (M+H); encontrado 222.



C. (±)-4-(3-Acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

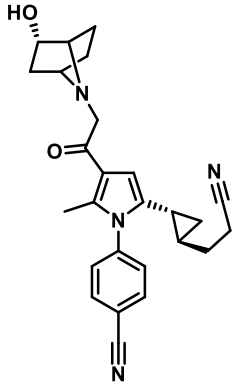
[000502] Em um tubo selado de 20 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 0,99 mmol), (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrila (350 mg, 1,58 mmol), Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,13 mmol) e Pd(dppf)Cl_2 (75 mg, 0,10 mmol), dioxano (12 mL) e água (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 ºC por 2 horas dentro de um reator de micro-ondas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi diluído com água (10 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x20 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 100 mg (32%) de (±)-4-(3-acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{19}N_3O$: 318 (M+H); encontrado 318.



D. (±)-4-(3-(2-Bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000503] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (±)-4-(3-acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,32 mmol) em THF (15 mL). À essa solução, foram,

em seguida, adicionados di-isopropiletilamina (170 mg, 1,32 mmol) e TMSOTf (150 mg, 0,68 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0 ºC e deixada agitar por 1 h antes de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (70 mg, 0,39 mmol) ser adicionada. A mistura de reação foi deixada agitar por mais 10 min a 0 ºC antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x20 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2), para proporcionar 40 mg (32%) de (±)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{18}BrN_3O$: 396 (M+H); encontrado 396.

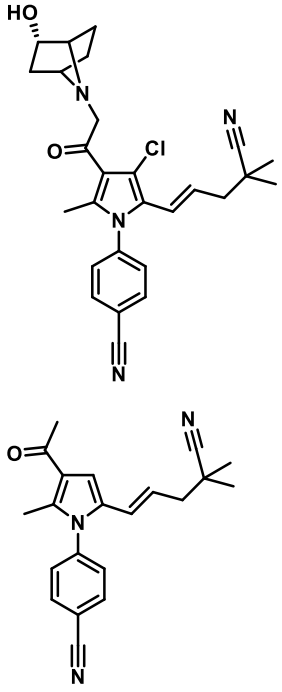


E. (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-Cianoetil)ciclopropil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**17B**)

[000504] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados (±)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (35 mg, 0.09 mmol), (±)-(1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (30 mg, 0,27 mmol), K_2CO_3(68 mg, 0,.49 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 h antes de ser diluída com água (30 mL). A mistura foi extraída com acetato de

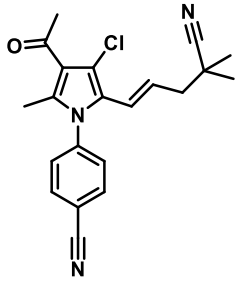
etila (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente, para proporcionar 8 mg (21%) de (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**17B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 429 (M+H); encontrado 429. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30 (brs, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,45-1,23 (m, 6H), 0,90-0,88 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H), 0,59-0,53 (m, 1H).

EXEMPLO 7B. (±)-4-(3-CLORO-2-((*E*)-4-CIANO-4-METILPENT-1-EN-1-IL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (46B)



A. (*E*)-4-(3-Acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

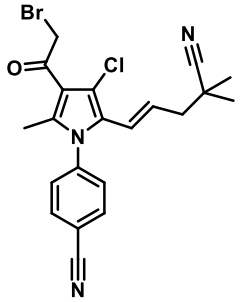
[000505] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (900 mg, 2,97 mmol), (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enenitrila (860 mg, 3,66 mmol), carbonato de césio (2,95 g, 9,05 mmol), e Pd(dppf)Cl_2 (225 mg, 0,31 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) e água (2,5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 ^oC por 6 h sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x30 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6 a 1:2) como eluente, para proporcionar (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{21}N_3O$: 332 (M+H); encontrado 332. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,87 (d, *J*= 15,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).



B. (*E*)-4-(3-Acetil-4-Cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000506] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

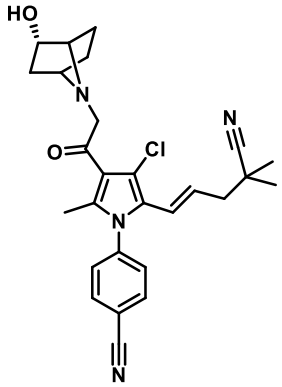
(500 mg, 1,51 mmol) em acetonitrila (30 mL). À solução, foi adicionada *N*-clorossuccinimida (300 mg, 2,25 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi diluído com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x20 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa em sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como a solução de desenvolvimento, para proporcionar 240 mg (43%) de (*E*)-4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}ClN_3O$: 366 (M+H); encontrado 366. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 5,97-5,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).



C. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000507] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,55 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, di-ispropiletilamina (290 mg, 2,24 mmol) e trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (280 mg) foram adicionados gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por1,5 h e foi, em seguida,

tratada com *N*-bromossuccinimida (150 mg, 0,84 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por mais 10 min e foi, em seguida, diluída com água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 150 mg (62%) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{19}BrClN_3O$: 444 (M+H); encontrado 444.

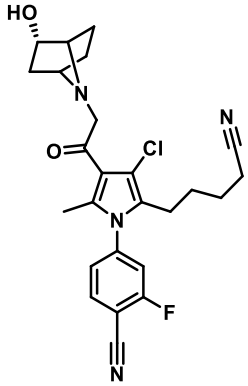


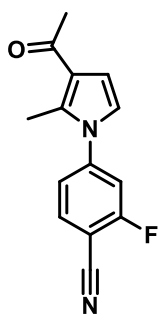
D. (±)-4-(3-Cloro-2-((*E*)-4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**46B**)

[000508] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,34 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (120 mg, 1,06 mmol), carbonato de potássio (250 mg, 1,81 mmol), e *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura resultante foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água (50 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila 2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O produto

bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X-Bridge C18 OBD Prep Coluna, 19 mm X 250 mm; Fase móvel A-água com 0,05% de ácido trifluoroacético, fase móvel B-acetonitrila, gradiente: 20% de B a 65% de B em 7 min; Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 34 mg (21%) de (±)-4-(3-Cloro-2-((*E*)-4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**46B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}ClN_4O_2$: 477 (M+H); encontrado 477. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,04 (d, *J*= 16,2 Hz, 1H), 5,91-5,81 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,24 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,22 (s, 6H).

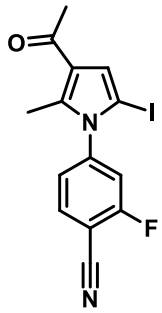
EXEMPLO 8B. (±)-4-(3-CLORO-2-(4-CIANOBUTIL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA (48B)





A. 4-(3-Acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

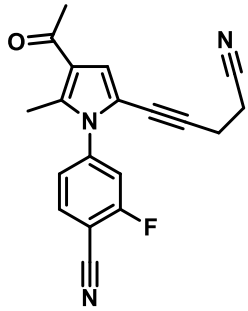
[000509] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (615 mg, 5,00 mmol), fosfato de potássio (2,12 g, 10,0 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrila (1,99 g, 10,0 mmol), iodeto de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclo-hexano-1,2-diamina racêmico (228 mg, 2,00 mmol) e 1,4-dioxano (20 mL). A mistura de reação foi agitada a 110 ºC durante a noite. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila (3x40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x30 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 320 mg (26%) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_1FN_2O$: 243 (M+H); encontrado 243.



B. 4-(3-Acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

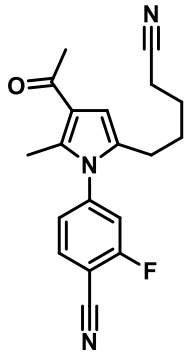
[000510] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (1,37 g, 5,66 mmol), *N*-iodossuccinimida (1,40 g, 6,22 mmol) e diclorometano (20 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com diclorometano (50 mL). A mistura foi lavada com salmoura (3x15

mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5), como eluente para proporcionar 760 mg (37%) de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{10}FIN_2O$: 368 (M+H); encontrado 368.



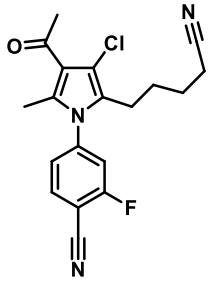
C. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000511] Em um tubo selado de 20 mL purgado e mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (1,34 g, 5,00 mmol), trietilamina (5,05 g, 49,9 mmol), pent-4-inenitrila (790 mg, 10,00 mmol), iodeto de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,40 g, 2,00 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura de reação foi agitada a 60 ^oC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com acetato de etila (50 mL). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (3x15 mL), seco sobre sulfato de sódio e, em seguida, concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 882 mg (76%) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{14}FN_3O$: 320 (M+H); encontrado 320.



D. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

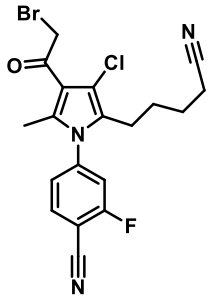
[000512] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (274 mg, 0,86 mmol) em acetato de etila (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (55 mg) e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com acetato de etila (50 mL). Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e o filtrado foi, em seguida, concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 172 mg (62%) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{18}FN_3O$: 324 (M+H); encontrado 324.



E. 4-(3-Acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000513] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-

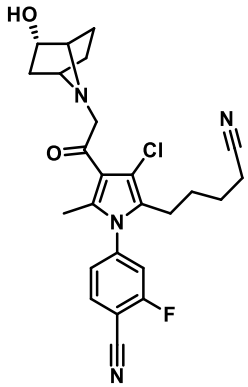
fluorobenzonitrila (323 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (30 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de sulfurila gota a gota por 5 min. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite antes de ser diluída com salmoura. A mistura foi extraída com diclorometano (50 mL) e o extrato orgânico foi lavado com salmoura (3x20 mL) e concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 183 mg (51%) de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{17}ClFN_3O$: 358 (M+H); encontrado 358.



F. 4-(3-(2-Bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000514] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (183 mg, 0,51 mmol), di-isopropiletilamina (199 mg, 1,54 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (217 mg). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h e, em seguida, *N*-bromossuccinimida (110 mg, 0,62 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por mais 4 h antes de ser diluída com acetato de etila (50 mL). A mistura foi lavada com salmoura (3x20 mL), seca sobre sulfato de sódio

e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 360 mg (semibruto) de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$: 436 (M+H); encontrado 436.

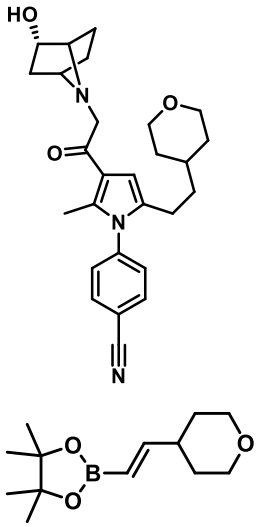


G. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**48B**)

[000515] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (228 mg, 0,52 mmol), carbonato de potássio (144 mg, 1,04 mmol), cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (138 mg, 0,92 mmol), e em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna Coluna-X Bridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19*150 nm; fase móvel-H_2O (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$ e acetonitrila (30% de acetonitrila até 60% em 10 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 32 mg (13%) de (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-

azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**48B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$: 469 (M+H); encontrado 469. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 5H), 0,82-0,75 (m, 1H).

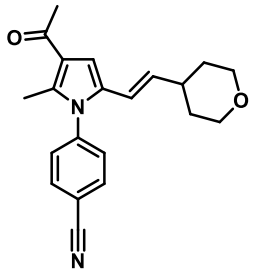
EXEMPLO 9B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(2-(TETRA-HIDRO-2*H*-PIRAN-4-IL)ETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (9B)



A. (*E*)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano

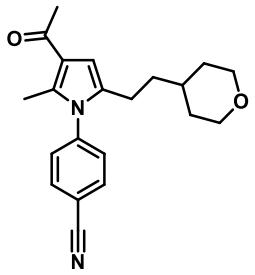
[000516] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-etiltetra-hidro-2*H*-pirano (2,0 g, 18,2 mmol) em etanol (20 mL). À solução, foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,5 g, 25,6 mmol), pó de cobre (110 mg, 1,72 mmol) e metóxido de sódio (899 mg, 16,7 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura foi extraída com

acetato de etila (2x200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 1,2 g (28%) de (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,57-6,49 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,24-1,19 (m, 12H).



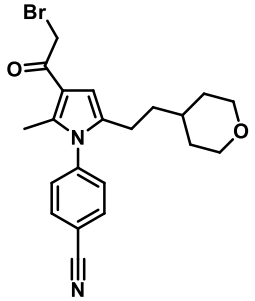
B. (*E*)-4-(3-Acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000517] Em um tubo selado de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (358 mg, 1,50 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL). À solução, foram adicionados 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (527 mg, 1,51 mmol), uma solução de carbonato de potássio (623 mg, 4,51 mmol) em água (2 mL) e $Pd(dppf)Cl_2$ (110 mg, 0,15 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 100 ^oC por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo para proporcionar 150 mg (30%) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{22}N2O_2$: 335 (M+H); encontrado 335.



C. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

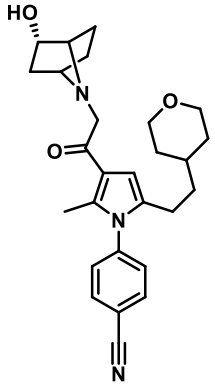
[000518] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,30 mmol) em acetato de etila (10 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (25 mg) e a mistura resultante foi aspergida com gás hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h antes de ser diluída com água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x50 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 90 mg (89%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{24}N_2O_2$: 337 (M+H); encontrado 337.



D. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000519] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50

mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,30 mmol), di-isopropiletilamina (153 mg, 1,18 mmol) e tetra-hidrofurano (5 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (132 mg, 0,59 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 0,5 h e, em seguida, *N*-bromossuccinimida sólida (180 mg, 1,01 mmol) foi adicionada ao frasco. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 1 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x10 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 120 mg (em bruto) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{23}BrN_2O_2$: 415 (M+H); encontrado 415.



E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**9B**)

[000520] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (130 mg, 0,31 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram

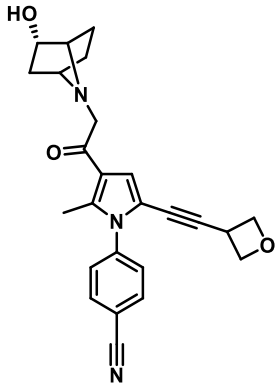
adicionado carbonato de potássio (130 mg, 0,94 mmol) e cloridrato de (1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (37 mg, 0,25 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa nas seguintes condições: coluna Xbridge Jrep escudo RP18, 5 nm, 19x150 mm; fase móvel em água com 0,05% de NH_4HCOa_3 e acetonitrila (20% de acetonitrila até 60% em 8 min); detector-UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 40 mg (26%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila **(9B)** na forma de um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrado 448. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,26-3,14 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 1H), 1,55-1,34 (m, 7H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,81-0,73 (m, 1H).

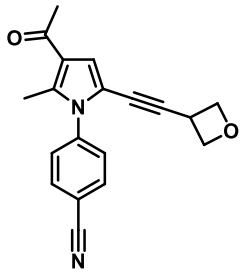
[000521] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 9B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
153B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{31}H_{28}N_4O_4$: 521 (M+H); encontrado: 521. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,83-7,81 (m, 6H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 1H),

	1,72-1,67 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 1H).
156B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-Aminoprop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{26}N_4O_2$: 391 (M+H); encontrado: 391. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,95 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,93 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,24 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,220 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 1H).

EXEMPLO 10B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(OXETAN-3-ILETINIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (57B)

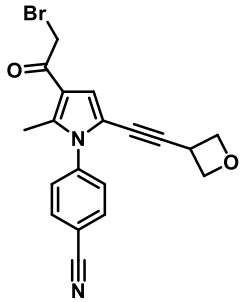




A. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000522] Em um tubo selado de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (612 mg, 1,75 mmol), 3-etiniloxetano (715 mg, 8,71

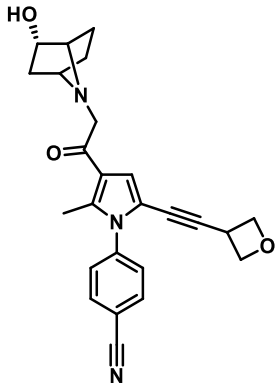
mmol), cobre (I) (66 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (509 mg, 0,70 mmol) e trietilamina (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 30 °C por 2 dias a 30 °C antes de ser diluída com diclorometano (50 mL). A mistura de reação foi lavada com salmoura (2x20 mL) e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 315 mg (59%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}N_2O_2$: 305 (M+H); encontrado 305.



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000523] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,49 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, di-ispropiletilamina (255 mg, 1,98 mmol) e trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (240 mg) foram adicionados ao frasco. A mistura foi deixada agitar a 0 °C por 1 h e, em seguida, tratada com uma solução de *N*-bromossuccinimida (132 mg, 0,74 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C por 0,5 h e, em seguida, aquecer até a temperatura ambiente e agitar por mais 0,5 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (5x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 180 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila em bruto como um sólido amarelo claro.

Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$: 383 (M+H); encontrado 383.

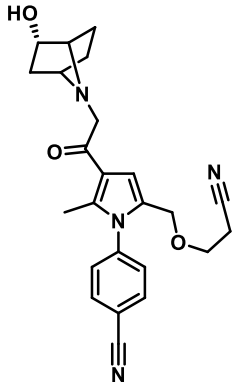


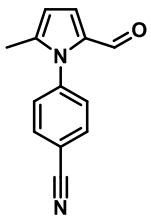
C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**57B**)

[000524] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (176 mg, 0,46 mmol), carbonato de potássio (329 mg, 2,38 mmol), (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (159 mg, 1,07 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna-X Bridge Prep C18 Coluna OBD, 19*150 mm, 5 µm C-0013; fase móvel-Fase A: Água (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase B: acetonitrila (23% de B até 42% em 8 min); Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 21 mg (11%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**57B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{25}N_3O_3$: 416 (M+H); encontrado 416. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,73-

1,69 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

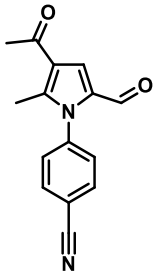
EXEMPLO 11B. (±)-4-(5-((2-CIANOETÓXI)METIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (5B)





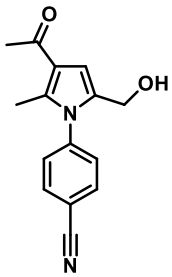
A. 4-(2-Formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000525] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldeído (8 g, 73,4 mmol) em DMF (80 mL). À essa solução, foram adicionados 4-f luorobenzonitrilo (17,8 g, 147 mmol) e Cs_2CO_3 (47,9 g, 147 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120 ºC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (200 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x200 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:20) como eluente, para proporcionar 7 g (45%) de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{10}N_2O$: 211 (M+H); encontrado 211.



B. 4-(3-Acetil-5-formil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

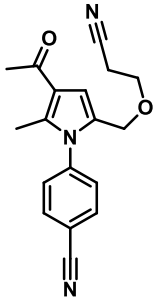
[000526] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (7,7 g, 36,7 mmol) em diclorometano (100 mL). À solução, foram adicionados anidrido acético (5,61 g, 55 mmol) e $SnCl_4$ (20,1 g, 77 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com carbonato de sódio aquoso (500 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x500 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x500 mL), secos sobre Na_2SO_4 e concentrados. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, e proporcionou 4 g (43%) de 4-(3-acetil-5-formil-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{12}N_2O_2$: 253 (M+H); encontrado 253.



C. 4-(3-Acetil-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000527] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-formil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (110 mg, 0,4 mmol) em

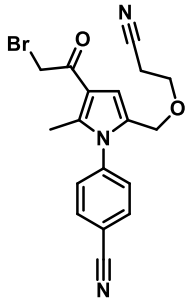
tetra-hidrofurano (3 mL). À solução, foi adicionado $ZnBH_4$ (32 mg, 0,40 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente para proporcionar 100 mg (90%) de 4-[3-acetil-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{14}N_2O_2$: 255 (M+H); encontrado 255. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,45(s, 3H), 2,33 (s, 3H).



D. 4-(3-Acetil-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

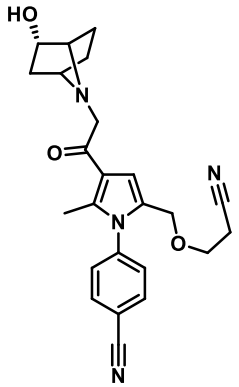
[000528] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de 4-[3-acetil-5-(hidroximetil) -2-metil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrila (300 mg, 1,18 mmol) e 3- bromopropanonitrila (1,58 g, 11,8 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura foi resfriada a 0 º C e, em seguida, foi adicionado hidreto de sódio (566 mg, 23,58 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 h e foi, em seguida, diluída com água (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando

acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 70 mg (19%) de 4-(3-acetil-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{17}N_3O_2$: 308 (M+H); encontrado 308.



E. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

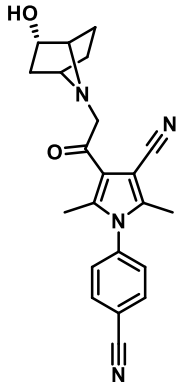
[000529] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (70 mg, 0,23 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL). À essa solução, foram adicionados di-isopropiletilamina (118 mg, 0,91 mmol) e TMSOTf (101 mg, 0,45 mmol). A mistura foi resfriada a 0 ^oC e deixada agitar por 30 min antes de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (41 mg, 0,23 mmol) ser adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 2 h antes de ser diluída com tiossulfato de sódio aquoso (100 mL). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 35 mg (40%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{16}BrN_3O_2$: 386 (M+H); encontrado 386.

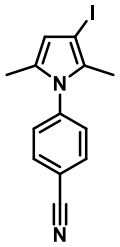


F. (±)-4-(5-((2-Cianoetóxi)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**5B**)

[000530] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-((2-cianoetóxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (35 mg, 0,09 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL). À solução, foram adicionados, carbonato de potássio (62 mg, 0,45 mmol) e (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (41 mg, 0,36 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após remover o precipitado, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna- XBridge Prep C18 Coluna OBD 19*100 mm 5 µm C-0013; fase móvel - água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (33,0% de CH_3CN até 67,0% em 10 min, até 95,0% em 1,5 min, até 30,0% em 1,5 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 14 mg (37%) de (±)-4-(5-((2-cianoetóxi)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**5B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{26}N_4O_3$: 419 (M+H); encontrado 419. ^{1}H-NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,96-7,94 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 4H), 2,60 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

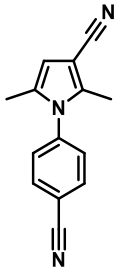
EXEMPLO 12B. (±)-1-(4-CIANOFENIL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-3-CARBONITRILA (33B)





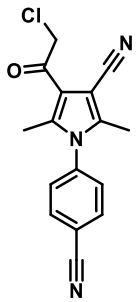
A. 4-(3-Iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000531] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (4,0 g, 20,38 mmol) em acetonitrila (100 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, NIS (4,82 g, 21,42 mmol) foi adicionado em porções por 10 min. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 30 min antes de ser diluída com uma solução aquosa de sulfito de sódio (150 mL). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2x200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x200 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 6,2 g (94%) de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



B. 1-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila

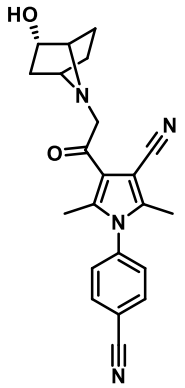
[000532] Em um tanque de pressão de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (322 mg, 1,00 mmol) em dimetilacetamida (2 mL). Em seguida, carbonato de sódio (106 mg, 1,00 mmol, $K_4[Fe(CN)_6]$ (74 mg, 0,20 mmol) e $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol) foram adicionados ao recipiente da reação. A mistura de reação foi agitada a 120 ^oC durante a noite. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1: 5) como eluente, para proporcionar 95 mg (43%) de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}N_3$: 222 (M+H); encontrado 222. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10-8,07 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



C. 4-(2-Cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila

[000533] Em um frasco de 50 mL de fundo redondo, sendo mantido

sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de $AlCl_3$ (451 mg, 3,39 mmol) em diclorometano (3 mL). Esta solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (383 mg, 3,39 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 0,5 h e, em seguida, uma solução de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (150 mg, 0,68 mmol) em diclorometano (2 mL) à mistura de reação gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar 0,5 h a 0 °C e, em seguida, foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo para proporcionar 200 mg (99%) de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{12}ClN_3O$: 298 (M+H); encontrado 298.

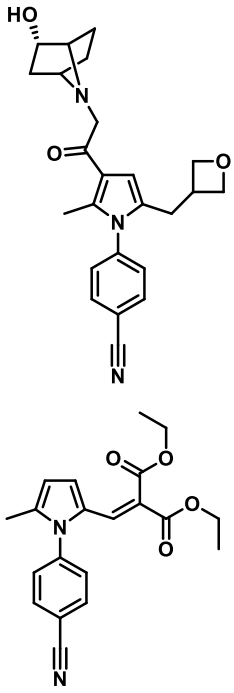


D. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (**33B**)

[000534] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (200 mg, 0,67 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL). Em seguida, carbonato de potássio (139 mg, 1,01 mmol) e (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (121 mg,

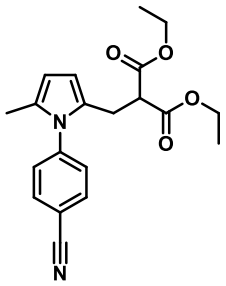
0,81 mmol) foram adicionados ao frasco. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado a partir da mistura de reação e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna SunFire C18 Column OBD Prep, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvel- água com 0,05% de NH_4HCO_3 e acetonitrila (30,0% de acetonitrila até 60.0% em 8 min); Detector UV de 254 e 220 nm. Este processo produziu 143 mg (57%) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (**33B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}N_4O_2$: 375 (M+H); encontrado 375. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 0,88-0,72 (m, 1H).

EXEMPLO 13B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(OXETAN-3-ILMETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (39B)



A. 2-((1-(4-Cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)malonato de dietila

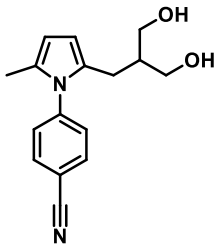
[000535] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 9,51 mmol; do Exemplo 11B) em tolueno (200 mL). À solução, foram adicionados ácido benzóico (128 mg, 1,05 mmol), propanodioato de 1,3-dietila (3,28 g, 20,5 mmol) e piperidina (399 mg, 4,69 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 130 ^{o}C e, em seguida, após resfriamento à temperatura ambiente, foi extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6) como eluente, para proporcionar 3,83 g de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)malonato de dietila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{20}N_2O_4$: 353 (M+H); encontrado 353. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13-8,08 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 6,67 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,26 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H), 1,22 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H).



B. 2-((1-(4-Cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietila

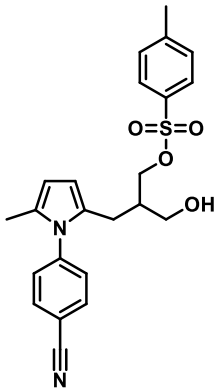
[000536] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)malonato de dietila (3,83 g, 10,9 mmol) em acetato de etila (200 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (386 mg) e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. O sistema foi mantido sob uma atmosfera de hidrogênio e deixado agitar em temperatura ambiente por 6 h. Os sólidos foram, em seguida, filtrados a partir da mistura de reação e o

filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:11) como eluente, para proporcionar 2,18 g (57%) 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietila como um óleo verde-amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{22}N_2O_4$: 355 (M+H); encontrado 355. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 4H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,11-1,06 (m, 6H).



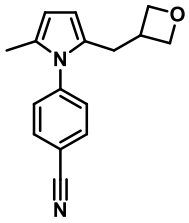
C. 4-(2-(3-Hidróxi-2-(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000537] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietila (1,04 g, 2,93 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL). À solução, foi adicionado boro-hidreto de lítio (165 mg). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura (5 mL) e a mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 286 mg de 4-(2-(3-hidróxi-2-(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{18}N_2O_2$: 271 (M+H); encontrado 271.



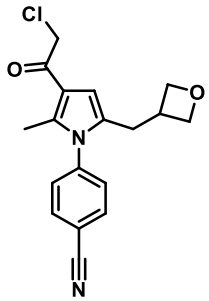
D. 3-(1-(4-Cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbenzenossulfonato

[000538] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-(3-hidróxi-2-(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,56 g, 5,75 mmol) em tetra-hidrofurano (80 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, *n*-BuLi (2,5 M em hexanos, 2,2 mL) foi adicionado. A mistura foi deixada agitar à temperatura reduzida por 0,5 h e foi, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de tosila (1,10 g, 5,74 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL). A mistura resultante foi deixada agitar por mais 0,5 h a 0 ºC antes de ser diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 995 mg (41%) de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbenzenossulfonato como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{24}N_2O_4S$: 425 (M+H); encontrado 425.



E. 4-(2-Metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

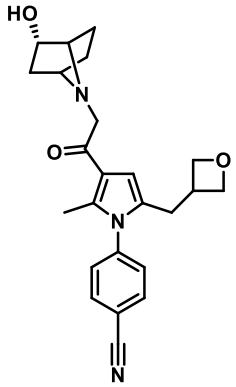
[000539] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbenzenossulfonato (995 mg, 2,34 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A solução foi tratada com hidreto de sódio (160 mg, 6,67 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura (5 mL) e, em seguida extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 420 mg (71%) de 4-(2-Metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{16}N_2O$: 253 (M+H); encontrado 253.



F. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000540] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbenzenossulfonato (277 mg, 1,10 mmol) em

diclorometano (30 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, cloreto de 2-cloroacetila (0,25 mL) e cloreto de dietilalumínio (1 M em tolueno, 2,44 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar por 6 h a 0 ºC antes de ser diluída com salmoura (5 mL). O pH da mistura aquosa foi ajustado para 8 através da adição de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, que foi, em seguida, extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 376 mg de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila em bruto como um sólido vermelho escuro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{17}ClN_2O2$: 329 (M+H); encontrado 329.



G. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**39B**)

[000541] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (162 mg, 0,49 mmol), carbonato de potássio (369 mg, 2,67 mmol), cloridrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (160 mg, 1,07 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (6 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado a partir da mistura de reação e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge BEH130 Prep

C18 Coluna OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvel- água de fase A (10 mmol/L de NH_4HCO_3), ACN de Fase B (30% de B aumentando para 40% em 10 min); Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 28 mg de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**39B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O_3$: 406 (M+H); encontrado 406. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,63 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,39- 1,28 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 1H).

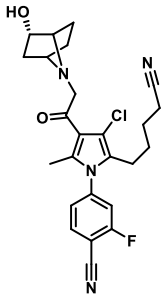
[000542] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 13B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

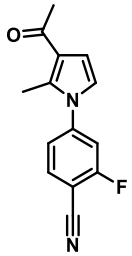
Cpd	**Dados**
44B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,11-3,68 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,14 (t, *J*= 11,4 Hz, 2H), 2,22 (brs, 5H), 2,03 (brs, 2H), 1,80 (brs, 1H), 1,56 (brs, 1H), 1,43-1,01 (m, 4H), 0,99-0,85 (m, 2H), 0,85 (d, *J*= 11,1 Hz, 1H).

Cpd	Dados
53B	**(±)-4-(2-Metil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,68 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,35-2,30 (m, 4H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,00 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,75-0,71 (m, 1H). Os compostos 53B e 56B foram preparados como uma mistura e, em seguida, separados por HPLC sob as seguintes condições. Coluna XBridge Coluna Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm de C-0013; fase móvel, Fase A: Água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) Fase B: acetonitrila; Detector UV de 254/220.
54B	**4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 434 (M+H); encontrado: 434. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,50- 3,36 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,26-1,24 (m, 4H).

Cpd	Dados
56B	**(±)-4-(2-Metil-3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,38 (brs, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,07 (brs, 1H), 2,69-2,67 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 3H), 1,07 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H). Os compostos 53 e 56 foram preparados como uma mistura e depois separados por HPLC sob as seguintes condições. Coluna XBridge Coluna Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm de C-0013; fase móvel, Fase A: Água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) Fase B: acetonitrila; Detector UV de 254/220.

EXEMPLO 14B. (±)-4-(3-CLORO-2-(4-CIANOBUTIL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA (40B)

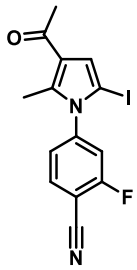




A. 4-(3-Acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

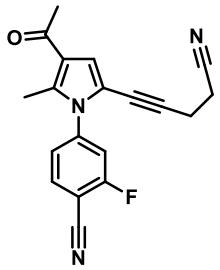
[000543] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (615 mg, 5,00 mmol), fosfato de potássio (2,12 g, 10,0 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrila (1,99 g, 10,0 mmol), iodeto de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclo-hexano-1,2-diamina racêmico (228 mg, 2,00 mmol) e 1,4-dioxano (20 mL). A mistura de reação foi agitada a 110 ºC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada com um banho de água/gelo e, em seguida, diluída com salmoura. A mistura aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3x40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x30 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 320 mg (26%) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido

amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}FN_2O$: 243 (M+H); encontrado 243.



B. 4-(3-Acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

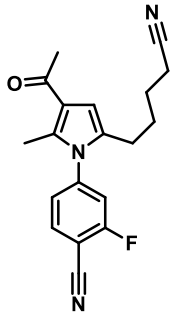
[000544] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (1,37 g, 5,66 mmol) e *N*-iodossuccinimida (1,40 g, 6,22 mmol) em diclorometano (20 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com salmoura (3x15 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 760 mg (37%) de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{10}FIN_2O$: 368 (M+H); encontrado 368.



C. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000545] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-

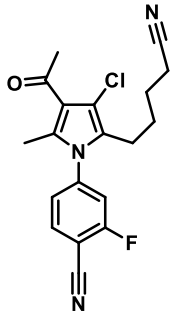
metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (1,34 g, 5,00 mmol), trietilamina (5,05 g, 49,9 mmol), pent-4-inenitrila (790 mg, 10,0 mmol), iodeto de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (1,40 g, 2,00 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura de reação foi agitada a 60 ^{o}C durante a noite. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com salmoura e a mistura aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3x15 mL), seca sobre Na_2SO_4 e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 882 mg (76%) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{14}FN_3O$: 320 (M+H); encontrado 320.



D. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

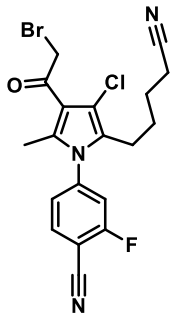
[000546] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (274 mg, 0,86 mmol) em acetato de etila (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (55 mg) e a mistura heterogênea resultante foi aspergida com hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogênio, durante a noite. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo

(1:1) como eluente, para proporcionar 172 mg (62%) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{18}FN_3O$: 324 (M+H); encontrado 324.



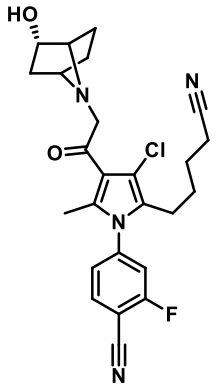
E. 4-(3-Acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000547] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (323 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (30 mL). A solução foi resfriada a 0 ^oC e, em seguida, tratada com cloreto de sulfurila puro gota a gota por 5 min. Após aquecimento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi deixada agitar durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura e a solução resultante foi extraída com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3x20 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2) como eluente, para proporcionar 183 mg (51%) de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{17}ClFN_3O$: 358 (M+H); encontrado 358.



F. 4-(3-(2-Bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000548] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (183 mg, 0,51 mmol), di-isopropiletilamina (199 mg, 1,54 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). O recipiente da reação foi resfriado a 0 ^{o}C e, em seguida, TMSOTf puro (218 mg) a 0 ^{o}C foi adicionado. A mistura de reação foi deixada agitar por 1 h a 0 ^{o}C e, em seguida, *N*-bromossuccinimida sólida (110 mg, 0,62 mmol) foi adicionada ao frasco. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e, em seguida, lavada com salmoura (3x20 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 360 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila semibruto como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$: 436 (M+H); encontrado 436.

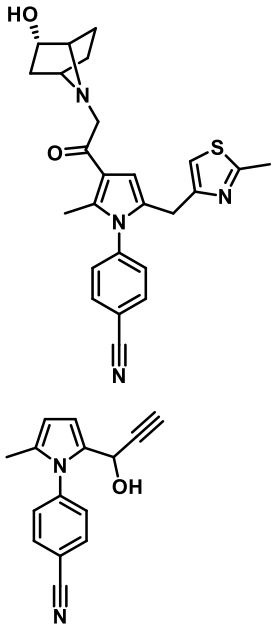


G. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**40B**)

[000549] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (228 mg, 0,52 mmol), carbonato de potássio (144 mg, 1,04 mmol), 5-amino-2-clorociclo-hexan-1-ol (138 mg, 0,92 mmol), e *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite, após o que os sólidos foram filtrados a partir da mistura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge Coluna Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 nm; Fase móvel- H_2O (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e acetonitrila (30% de acetonitrila até 60% em 10 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou em 32 mg (13%) de (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**40B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$: 469 (M+H); encontrado 469. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 5H), 0,82-0,75 (m,

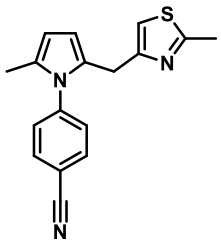
1H).

EXEMPLO 15B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-((2-METILTIAZOL-4-IL)METIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (41B)



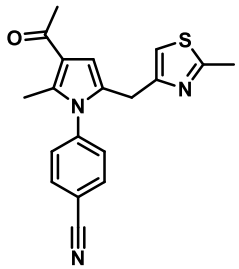
A. 4-(2-(1-Hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000550] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (4,0 g, 19,0 mmol; do Exemplo 11B) em tetra-hidrofurano (30 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com uma solução de bromo(etinil)magnésio (2,6 g, 20,1 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 2 h, antes de ser diluída com cloreto de amônio aquoso (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 4,0 g (89%) de 4-(2-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{12}N_2O$: 237 (M+H); encontrado 237.



B. 4-(2-Metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

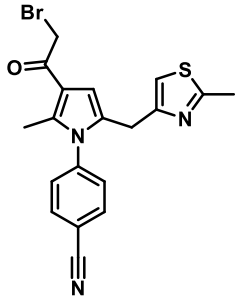
[000551] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (4,0 g, 16,9 mmol) em clorobenzeno (50 mL). À solução, foram adicionados etanotioamida (1,52 g, 20,2 mmol) e trifluorometanossulfonato de prata (I) (440 mg, 1,71 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 130 ^{o}C por 3 h. Após ter sido deixada resfriar até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o material restante foi dissolvido em diclorometano (100 mL). A mistura resultante foi lavada com água (2x100 mL) e a fase orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:20 a 1:15) como eluente, para proporcionar 3,0 g (60%) de 4-(2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo preto. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{15}N_3S$: 294 (M+H); encontrado 294. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69-7,65 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,97-5,96 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).



C. 4-(3-Acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000552] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma

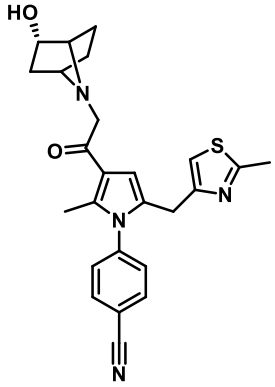
solução de 4-(2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 3,41 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e foi, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de dietilalumínio em tolueno (25% em peso, 7,5 mL) gota a gota por 2 min. A mistura foi deixada agitar por 30 min a 0 °C e, em seguida, uma solução de cloreto de acetila (534 mg, 6,80 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota por 2 min. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada por 12 h. A mistura de reação foi diluída com água gelada (50 mL) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etila = 2:1) para proporcionar 0,7 g (61%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo preto. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{17}N_3OS$: 336 (M+H); encontrado 336. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80-7,72 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,48 (dd, *J*=3,9, 1,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,65 (d, *J*= 1,4 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).



D. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000553] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-Acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,45 mmol), di-isopropiletilamina (231 mg) e tetra-

hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 º C e uma solução de TMSOTf (149 mg, 1,50 equiv) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi deixada agitar por 30 min a 0 ºC e foi, em seguida, tratada com uma solução de *N*-bromossuccinimida (96 mg, 0,54 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h antes de ser diluída com água gelada (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. Concentrar a fase orgânica a vácuo proporciona 150 mg (81%) de 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila em bruto como um óleo marrom, que foi usado sem purificação adicional. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}BrN_3OS$: 414 (M+H); encontrado 414.

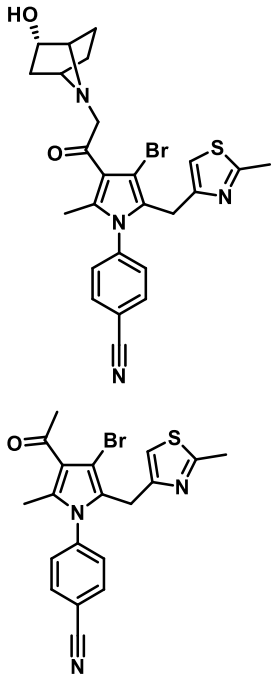


E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**41B**)

[000554] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,36 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram, em seguida, adicionados carbonato de potássio (150 mg, 1,09 mmol) e cloridrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (65 mg, 0,43 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar por 13 h à temperatura ambiente antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado

por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 9:1) para proporcionar 90 mg (56%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**41B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{26}N_4O_2S$: 447 (M+H); encontrado 447. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,08 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,34 (s, 1H), 0,94-0,71 (m, 1H).

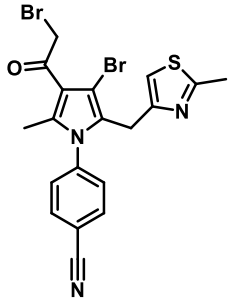
EXEMPLO 16B. (±)-4-(3-BROMO-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-2-((2-METILTIAZOL-4-IL)METIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (129B)



A. 4-(3-Acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000555] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (360 mg, 1,07 mmol, do Exemplo 15B) em diclorometano (10

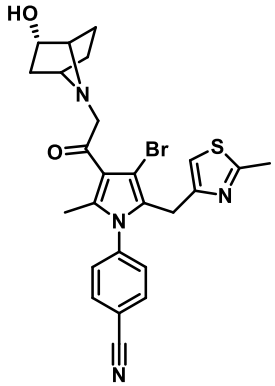
mL). A isto foi adicionado *N*-bromossuccinimida (192 mg, 1,08 mmol) e a mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e, em seguida, extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 270 mg (61%) de 4-(3-acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{16}BrN_3OS$: 414 (M+H); encontrado 414. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,86-7,82 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 2H).



B. 4-(3-Bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000556] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (272 mg, 0,66 mmol), di-isopropiletilamina (339 mg, 2,62 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (292 mg, 1,31 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 1 h e, em seguida, *N*-bromossuccinimida sólida (129 mg, 0,72 mmol) foi adicionada ao frasco. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada

por 20 min antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 200 mg (62%) de 4-(3-bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{15}Br_2N_3OS$: 493 (M+H); encontrado 493.



C. (±)-4-(3-Bromo-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**129B**)

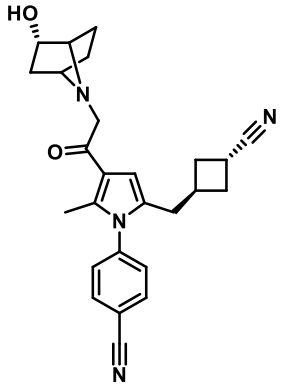
[000557] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,41 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (224 mg, 1,62 mmol) e cloridrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (92 mg, 0,61 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge Shield Coluna RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvel- Água (0,05% de ácido trifluoroacético) e acetonitrila (15% de acetonitrila até 50% em 8 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 23 mg (11%) de (±)-4-(3-bromo-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-

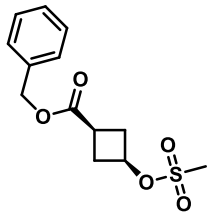
il)benzonitrila (**129B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{25}BrN_4O_2S$: 525 (M+H); encontrado 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 0,81-0,75 (m, 1H).

[000558] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 16B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
128B	**(±)-4-(3-Cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{25}ClN_4O_2S$: 481 (M+H); encontrado: 481. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,87 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H).

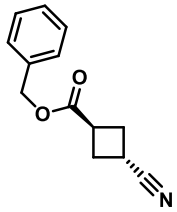
EXEMPLO 17B. (±)-4-(5-(((1*R*,3*R*)-3-CIANOCICLOBUTIL)METIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (45B)





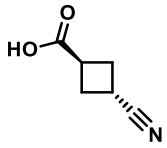
A. (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)óxi)ciclobutano-1-carboxilato de benzila

[000559] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-benzila (5,0 g, 24,2 mmol), trietilamina (4,9 g, 48,5 mmol) e diclorometano (50 mL). A mistura foi resfriada a 0 º C e, em seguida, uma solução de cloreto de metanossulfonila (3,33 g, 29,1 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com diclorometano (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 6,0 g (87%) (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)óxi)ciclobutano-1-carboxilato de benzila como um óleo incolor. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,24 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,83-4,80 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,84-2,62 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 2H).



B. (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de benzila

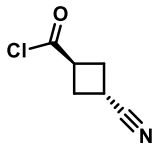
[000560] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)óxi)ciclobutano-1-carboxilato de benzila (6,0 g, 21,1 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL). À solução, foram então adicionados cianeto de sódio (2,07 g, 42,2 mmol) e 15-coroa-5 (464 mg). A mistura resultante foi aquecida a 80 ^{o}C por 14 h e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa saturada de $FeSO_4$ e, em seguida, extraída com diclorometano (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:20 a 1:10) como eluente, para proporcionar 2,0 g (44%) (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de benzila como um líquido amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46-7,27 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,48-3,15 (m, 2H), 2,83-2,53 (m, 4H).



C. Ácido (1*r*,3*r*)-3-Cianociclobutano-1-carboxílico

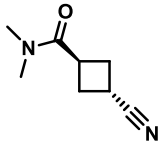
[000561] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de benzila (2,0 g, 9,29 mmol) em acetato de etila (30 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (300 mg). A mistura resultante foi aspergida com hidrogênio e, em seguida, deixada agitar à temperatura ambiente por 12 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Os sólidos foram filtrados da mistura de reação e o filtrado foi

concentrado a vácuo para proporcionar 1,0 g (86%) de ácido (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxílico como um líquido incolor.



D. Cloreto de (1*r*,3*r*)-3-Cianociclobutano-1-carbonila

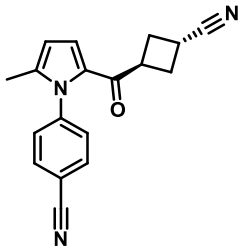
[000562] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de ácido (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxílico (1,0 g, 7,99 mmol) em diclorometano (10 mL). À solução, foram adicionados*N*,*N*-dimetilformamida (100 mg, 1,37 mmol) e dicloreto de oxalila (2,03 g). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h antes de ser concentrada a vácuo para proporcionar 1,0 g (87%) de cloreto de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonila como um óleo marrom.



E. (1*r*,3*r*)-3-Ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida

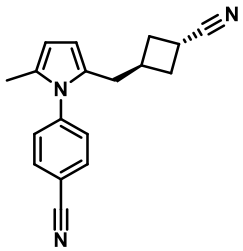
[000563] Em um frasco de 100 mL de fundo redondo, foi colocada uma solução de dimetilamina (70% em H_2O, 5 mL) em tetra-hidrofurano (20 mL), a qual foi, em seguida, resfriada a 0 ºC. A solução de dimetilamina foi, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonila (1,0 g, 6,97 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 2h, antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexanos (1:5 a 1:2) como eluente, para proporcionar 0,7 g (66%) de (1*r*,3*r*)-3-ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida como um líquido amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,45-3,34 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (s,

3H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H).



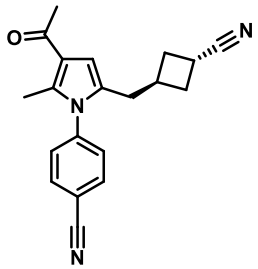
F. 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-Cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000564] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de (1*r*,3*r*)-3-ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida (700 mg, 4,60 mmol), tricloreto de fosforoíla (1,06 g, 6,91 mmol) e clorofórmio (10 mL). O foi resfriado a 0 ^{o}C e, em seguida, 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila puro (1,25 g, 6,86 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e, em seguida, foi aquecida a 70 ^{o}C por 14 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio (50 mL). A mistura resultante foi aquecida em refluxo por mais 3 h e depois extraída com diclorometano (3x20 mL), após resfriamento à temperatura ambiente. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexanos (1:10 a 1:5) como eluente, para proporcionar 1,0 g (75%) de 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,92 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,13 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).



G. 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-Cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

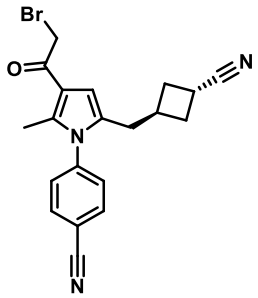
[000565] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (500 mg, 1,73 mmol) em acetonitrila (50 mL), que foi, em seguida, tratada com uma solução de BH_3 (1,0 M em THF, 14 mL). A mistura resultante foi aquecida a 50 ^oC por1 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água gelada (30 mL). A mistura resultante foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etila = 3:1) para proporcionar 170 mg (36%) de 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,95 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 5,88 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 5H).



H. 4-(3-Acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000566] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (170 mg, 0,62 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 ^oC e, em seguida, tratada com cloreto de acetila (145 mg, 1,85

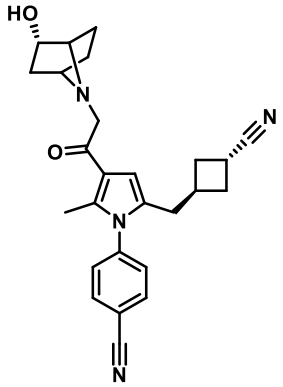
mmol) gota a gota. A mistura resultante foi, em seguida, tratada com uma solução de cloreto de dietilalumínio em tolueno (1 M, 1,37 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada por 13 h. A mistura de reação foi diluída com água gelada (10 mL) e, em seguida, extraída com diclorometano (2x20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etila = 2:1) para proporcionar 100 mg (51%) de 4-(3-acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,49-2,46 (d, *J*= 12 Hz, 2H), 2,39-2,30 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H).



I. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000567] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (140 mg, 0,44 mmol), di-isopropiletilamina (230 mg, 1,78 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada em porções com uma solução de TMSOTf (195 mg, 0,88 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 2 h e, em seguida, uma solução de *N*-bromossuccinimida (94 mg, 0,53 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi deixada

agitar a 0 ºC por 1 h e foi, em seguida, diluída com água gelada (20 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (2x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 70 mg (40%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$: 396 (M+H); encontrado 396.

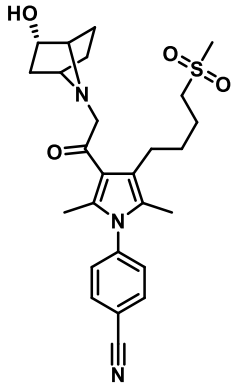


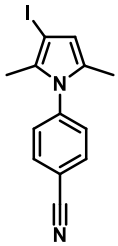
J. (±)-4-(5-(((1*r*,3*R*)-3-Cianociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**45B**)

[000568] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (70 mg, 0,18 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio sólido (100 mg, 0,72 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (47 mg, 0,31 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 14 h, antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa em sílica (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar 57 mg (76%) de (±)-4-(5-(((1*r*,3*R*)-3-Cianociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**45B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 492 (M+H); encontrado 492. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05

(d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,26-3,25 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 18B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-4-(4-(METILSULFONIL)BUTIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (19B)

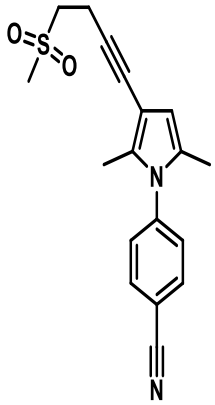




A. 4-(3-Iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

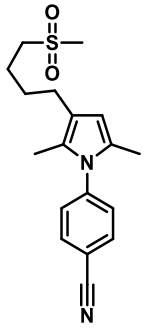
[000569] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (4,0 g, 20,38 mmol) em acetonitrila (100 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, NIS (4,82 g, 21,42 mmol) foi adicionado em porções por 10 min. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 30 min antes de ser diluída com uma solução aquosa de sulfito de sódio (150 mL). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 200 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 6,2 g (94%) de 4-(3-

iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



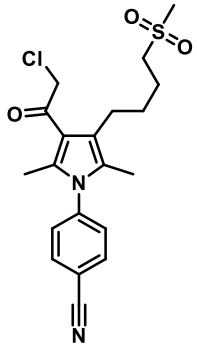
B. 4-(2,5-Dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000570] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 6,21 mmol) em acetonitrila (40 mL). À solução, foram adicionados tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (693 mg, 0,60 mmol), iodeto de cobre (I) (114 mg, 0,60 mmol), trietilamina (20 mL) e 4-(metilsulfonil)but-1-ino (1,58 g, 12,0 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 80 ^{o}C por 3 h e, em seguida, deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água (300 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 300 mL), secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando éter de petróleo/acetato de etila (3:1) como eluente, para proporcionar 320 mg (16%) de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 327 (M+H); encontrado 327.



C. 4-(2,5-Dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

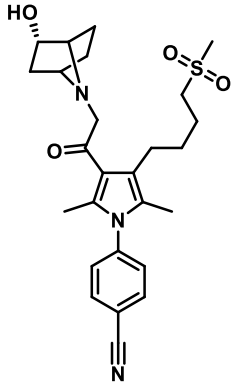
[000571] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (315 mg, 0,97 mmol) em acetato de etila (10 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (32 mg). A mistura de reação foi purgada com hidrogênio e, em seguida, deixada agitar à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogênio, por 6 h. Os sólidos foram, em seguida, filtrados a partir da mistura de reação e o filtrado foi concentrado a vácuo para produzir 280 mg (88%) de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 331 (M+H); encontrado 331.



D. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000572] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (280 mg, 0,85 mmol) em diclorometano (20 mL). À solução, foi adicionada uma

solução de cloreto de dietilalumínio (25% em peso em tolueno, 2,54 mL) e cloreto de 2-cloroacetila (287 mg, 2,54 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h antes de ser diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 350 mg (em bruto) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$: 407 (M+H); encontrado 407.

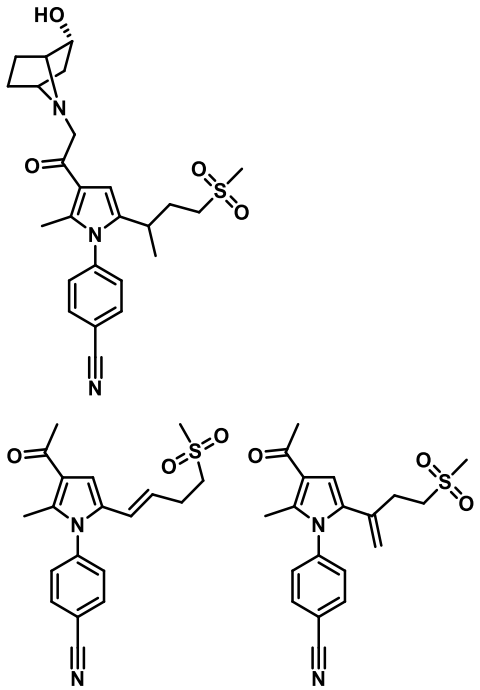


E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**19B**)

[000573] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,37 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução foram adicionados, carbonato de potássio (153 mg, 1,11 mmol) e cloridrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (55 mg, 0,37 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h antes de ser filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna -Xbridge Columa Phenyl OBD, 5 µm, 19*150 mm; Fase móvel- água com 0,5% de NH_4HCO_3 e acetonitrila (40,0% de acetonitrila até

60,0% em 8 min); Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 25 mg (14%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**19B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_4S$: 484 (M+H); encontrado 484. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,64 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 1H), 0,75-0,71 (m, 1H).

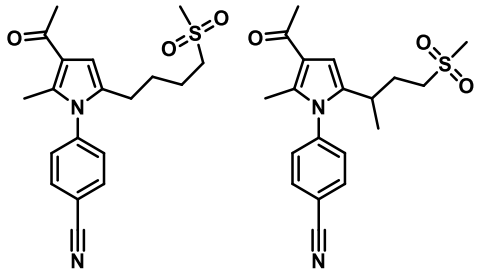
EXEMPLO 19B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUTAN-2-IL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (11B)



A. (*E*)-4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila e 4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000574] Em um tubo selado de 20 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,18 g, 3,37 mmol), 4-

metanossulfonilbut-1- eno (905 mg, 6,74 mmol, di-isopropiletilamina (1,31 g, 10,1 mmol), acetato de paládio (II) (76 mg, 0,34 mmol, tri-o-tolilfosfina (205 mg, 0,67 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80 ºC por 1 h antes de ser deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL) e os sólidos foram filtrados a partir da mistura. O filtrado foi lavado com água (3 x 50 mL), seco sobre sulfato de sódio e concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila:éter de petróleo (3: 1) como eluente, para proporcionar 885 mg (74%) da mistura de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila e 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: 357 (M+H); encontrado 357.



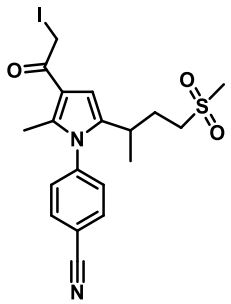
B. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila e 4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000575] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila e 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,25 g, 3,51 mmol) em acetato de etila (20 mL). Paládio sobre carbono (400 mg) foi adicionado ao frasco e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogênio, durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e os sólidos foram filtrados a partir da

mistura. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (2: 3) como eluente, para proporcionar 83 mg (7%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido esbranquiçado e 110 mg de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido esbranquiçado.

[000576] Dados analíticos para 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila: Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrado 359. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ δ 7,85 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H)), 6,38 (s, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 3H).

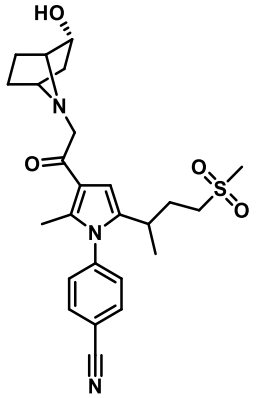
[000577] Dados analíticos para 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila: Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrado 359. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,66-1,44 (m, 4H).



C. 4-(3-(2-Iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000578] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (106 mg, 0,30 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). A solução foi

resfriada a -20 ºC e, em seguida, tratada com di-isopropiletilamina (152 mg, 1,18 mmol) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (132 mg, 1,00 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a -20 ºC por 1 h e, em seguida, *N*-iodossuccinimida sólida (71 mg, 0,32 mmol) foi adicionada ao frasco. A mistura de reação foi deixada agitar por 10 min a -20 ºC antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 79 mg (55%) de 4-(3-(2-iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$: 485 (M+H); encontrado 485.

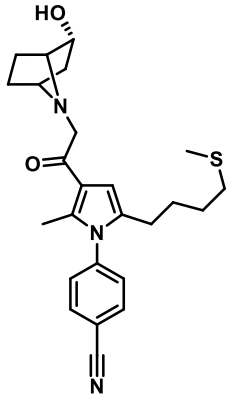


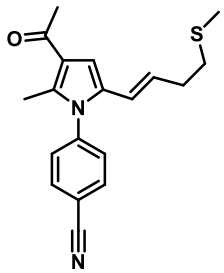
D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**11B**)

[000579] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (80 mg, 0,22 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (50 mg, 0,44 mmol) e carbonato de potássio (118 mg, 0,86 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos foram filtrados a

partir da mistura de reação e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvel- água com 0,05% de NH_4HCO_3 e acetonitrila (20% de acetonitrila até 70% em 8 min); Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 20 mg (19%) de uma mistura diastereomérica de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**11B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H); encontrado 470. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 6H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H),1,54-1,48 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,04 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 0,80-0,76 (m, 1H).

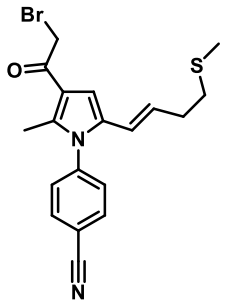
EXEMPLO 20B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(4-(METILTIO)BUTIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (37B)





A. (*E*)-4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

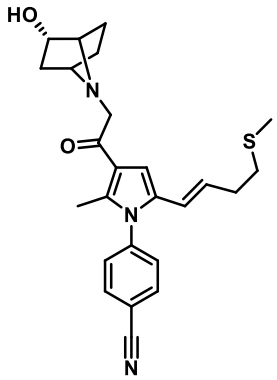
[000580] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,00 g, 6,60 mmol) e but-3-en-1-il(metil)sulfano (1,34 g, 13,1 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). À mistura, foram adicionados P(*o*-Tol)$_3$ (800 mg, 2,63 mol), di-isopropiletilamina (2,50 g, 19,38 mmol) e Pd(OAc)$_2$ (300 mg, 1,34 mol). O sistema foi aquecido em um reator de micro-ondas a 160 ^{o}C por 2 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando acetato de etila/hexanos (1:15) como eluente. O material obtido após cromatografia em coluna foi ainda purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: IntelFlash-1 Column- C18; fase móvel- CH_3CN/H_2O=0/100 aumentando para CH_3CN/H_2O=90/10 em 30 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 600 mg (28%) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{20}N_2OS$: 325 (M+H); encontrado 325.



B. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000581] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,46 mmol) em THF (20 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, di-isopropiletilamina (179 mg, 1,39 mmol) e TMSOTf (154 mg, 0,693

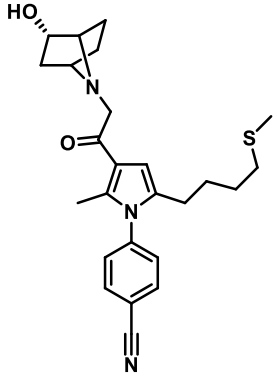
mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 1h. Em seguida, uma solução de NBS (90 mg, 0,51 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura resultante foi deixada agitar 0 ºC por 5 min antes de ser diluída com água gelada (50 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados ate à secura. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etila = 2:1) para proporcionar 70 mg (38%) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{19}N_2OS$: 403 (M+H); encontrado 403.



C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000582] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma mistura de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (120 mg, 0,30 mmol) e (±)-(2*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (68 mg, 0,60 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À mistura, foi adicionado carbonato de potássio (124 mg, 0,90 mmol) e a mistura heterogênea resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna IntelFlash-2 C18; fase móvel- CH_3CN:H_2O = 0:100 aumentando para CH_3CN:H_2O=90: 10 em 30 min; Detector UV de 254 nm. Este

processo proporcionou 100 mg (77%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_2S$: 436 (M+H); encontrado 436.

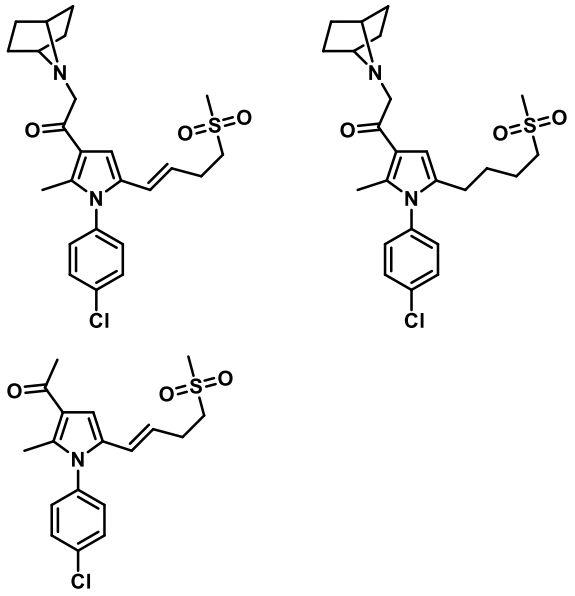


D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**37B**)

[000583] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,23 mmol) em acetato de etila (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (100 mg). A mistura foi purgada com hidrogênio e a mistura resultante foi deixada agitar por 3 dias à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) e, em seguida, ainda purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna C18; fase móvel, água com 0,05% de NH_4HCO_3, 0,1% de NH_4OH e CH_3CN (10% de CH_3CN até 90% em 30 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 16 mg (16%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**37B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_2S$: 438 (M+H); encontrado 438. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 6,8

Hz, 2H), 6,50 (s,1H), 4,33-4,42 (m,1H), 3,75-3,92 (m, 1H), 3,42-3,63 (m, 2H), 3,31(s, 2H), 2,35-2,45 (m, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,01(s, 3H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,42-1,59 (m, 5H), 0,91-1,13 (m, 1H).

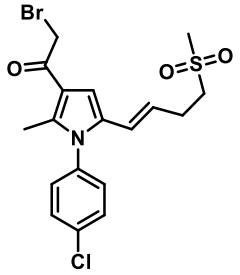
EXEMPLOS 21B E 22B. 2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUTIL)-1H-PIRROL-3-IL)ETAN-1-ONA (18B) E (*E*)-2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)-1-(1-(4-CLOROFENIL)-2-METIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUT-1-EN-1-IL)-1*H*-PIRROL-3-IL)ETAN-1-ONA (34B)



A. (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

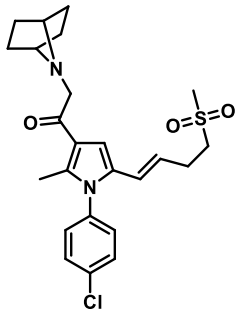
[000584] Em um tubo selado de 5 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (400 mg, 1,28 mmol), 4-metanossulfonilbut-1-eno (343 mg, 2,56 mmol), di-isopropiletilamina (0,5 mL) e acetato de paládio (II) (60 mg, 0,27 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3,5 mL). Ao frasco, foi adicionado P(*o*-Tol)$_3$ (160 mg, 0,53 mmol) e a mistura resultante estava a 160 ^{o}C por 2 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de

petróleo:acetato de etila=1:2) para proporcionar 190 mg (41%) de (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{20}ClNO_3S$: 366 (M+H); encontrado 366.



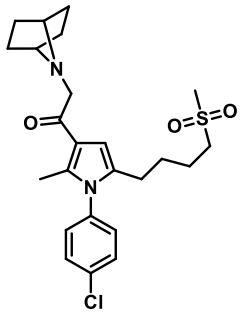
B. (*E*)-2-Bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000585] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, foram colocados (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (200 mg, 0,55 mmol), di-isopropiletilamina (1 mL, 5,74 mmol), trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (0,5 mL, 2,76 mmol) e tetra-hidrofurano (15 mL). A mistura resultante foi resfriada a 0 ^oC e deixada agitar por 0,5 h. A mistura de reação foi, em seguida, tratada com uma solução de NBS (195 mg, 1,10 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). A mistura foi deixada agitar a 0 ^oC por 1 h antes de ser diluída com água fria (50 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A concentração da fase orgânica a vácuo produziu 200 mg de (*E*)-2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como um óleo marrom. O óleo incolor foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{19}BrClNO_3S$: 444 (M+H); encontrado 444.



C. (*E*)-2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**)

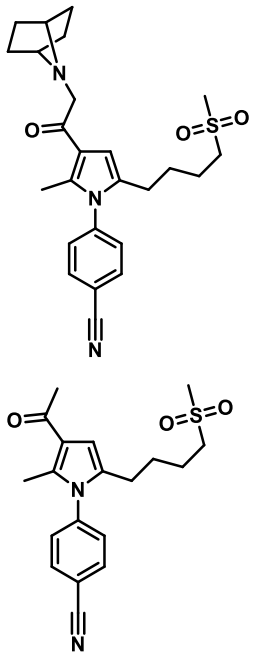
[000586] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocado (*E*)-2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (100 mg, 0,22 mmol), 7-azabiciclo [2.2.1] heptano (60 mg, 0,62 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0,86 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (4 mL). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de os sólidos serem filtrados a partir da mistura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna-C18; Fase móvel, metanol/H_2O = 0:100 aumentando para metanol/H_2O = 90:10 dentro de 20 min; Detector - UV de 254 nm. Este processo proporcionou 100 mg de (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**). Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$: 461 (M+H); encontrado 461. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,72-5,75 (m, 1H), 5,48-5,54 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,73-2,80 (m,2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,69 (m, 4H), 1,23-1,25 (m, 4H).



D. 2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**18B**)

[000587] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**) (200 mg, 0,43 mmol) em acetato de etila (20 mL), à qual foi, em seguida, adicionado paládio sobre carbono (50 mg). A mistura foi purgada com gás hidrogênio e a mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente por 12 h. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna (Waters)X Bridge C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvel A-Água com 0,5% de NH_4HCO_3, Fase móvel B-ACN; Taxa de fluxo - 20 mL/min; Gradiente-35% de B a 65% de B em 10 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 12 mg (6%) de 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**18B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$: 463 (M+H); encontrado: 463. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,62-7,64 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 6,77 (s, 0,3H), 6,49 (s, 0,7H), 3,51 (s, 2H), 3,33-3,34 (m, 4H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28-2,32 (m,2H), 2,21 (s, 3H), 1,49-1,67 (m, 8H), 1,23-1,25 (m, 4H).

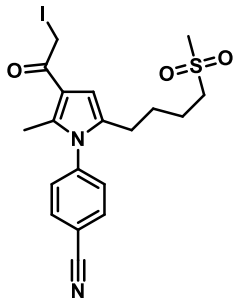
EXEMPLO 23B. 4-(3-(2-(7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(4-(METILSULFONIL)BUTIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (30B)



A. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

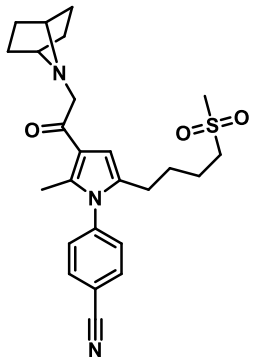
[000588] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1H-pirrol-1-il)benzonitrila (1,25 g, 3,51 mmol; preparado através de métodos análogos aos descritos no Exemplo 19B), acetato de etila (20 mL) e paládio sobre carbono (400 mg). A purga com hidrogênio e a mistura resultante foram deixadas agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada para remover os sólidos. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (2:3) como eluente, para proporcionar 83 mg (7%) de 4-(3-Acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrado 359. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,55 (s, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H),

2,90 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,66-1,44 (m, 4H).



B. 4-(3-(2-Iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000589] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (83 mg, 0,23 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL). À solução, foram adicionados TMSOTf (103 mg, 0,46 mmol) e di-isopropiletilamina (120 mg, 0,93 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a -16 ºC por 1 h e, em seguida, *N*-iodossuccinimida (66 mg, 0,30 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi deixada agitar a -16 ºC por 1 h antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (3:1) como eluente, para proporcionar 80 mg (71%) de 4-(3-(2-iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$: 485 (M+H); encontrado 485.



C. 4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**30B**)

[000590] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-iodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (83 mg, 0,17 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (118 mg, 0,86 mmol) e 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (50 mg, 0,51 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O material insolúvel foi filtrado a partir da mistura de reação e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm X 150 mm; fase móvel - Água com 0,5% de NH_4HCO_3 e ACN (15,0% de ACN até 45,0% em 6 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 49 mg (62%) de 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**30B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_3S$: 454 (M+H); encontrado 454. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,54 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,63-1,57 (m, 6H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 4H).

[000591] Usando os procedimentos descritos nos Exemplos 19B a 23B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no

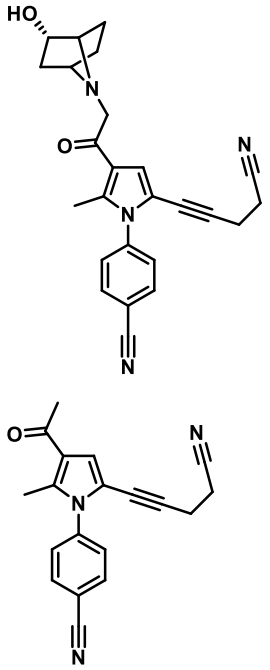
assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
4B	**(±)-4-(5-(((1*s*,3*S*)-3-cianociclobutil)metil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitril**a Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 429 (M+H); encontrado: 429. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,68-4,67 (m, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,99-97 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 0,80-0,77 (m, 1H).
7B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_4S$: 484 (M+H); encontrado: 484. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,57 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,82 (brs, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,02 (m,2H), 1,92-1,91 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 2H), 1,64-4,56 (m, 6H).

Cpd	Dados
8B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H); encontrado: 470. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, 1H, *J*= 4,0 Hz), 4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 1H).
26B	**(*Z*)-4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); encontrado: 452. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,66 (m, 4H), 1,23-1,22 (m, 4H).
29B	**(±)-5-(1-(4-Clorofenil)-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)pentanenitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$: 426 (M+H); encontrado: 426. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,87-4,63 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 5H), 1,39-1,36 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 1H).

Cpd	Dados
31B	**5-(4-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)pentanenitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 410 (M+H); encontrado: 410. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,65-7,60 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 4H), 1,24-1,18 (m, 4H).
35B	**(*E*)-4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); encontrado: 452. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,54 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, *J*= 16,0 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,67-1,66 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H).
38B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(5-(metiltio)pentil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_2S$: 452 (M+H); encontrado: 452. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), δ 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 5H), 1,76-1,94 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,15-1,49 (m, 7H), 0,75-0,81 (m, 1H).

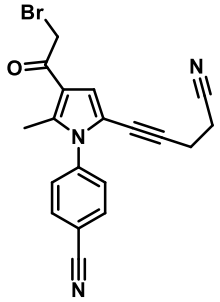
EXEMPLO 24B. (±)-4-(5-(4-CIANOBUT-1-IN-1-IL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (10B)



A. 4-(3-Acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

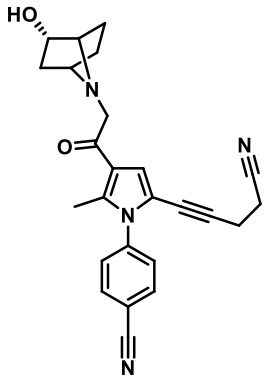
[000592] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (5,00 g, 14,3 mmol), pent-4-inenitrila (1,7 g, 21,5 mmol), iodeto de cobre (I) (135 mg, 0,71 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (500 mg, 0,71 mmol) e tetra-hidrofurano (100 mL). A esta mistura foi adicionada trietilamina (14,2 g, 140 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 60 ºC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (300 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x300 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 3,78 g (88%) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-

metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{15}N_3O$: 302 (M+H); encontrado: 302. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000593] Em um fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 1,00 mmol), di-isopropiletilamina (516 mg, 3,99 mmol) e tetra-hidrofurano (25 mL). A mistura foi, em seguida, resfriada a 0 ^oC e tratada com TMSOTf (450 mg, 2,02 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^oC por 1 h e, em seguida, NBS (190 mg, 1,07 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada agitar por 10 min antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:2), para proporcionar 50 mg (13%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{14}BrN_3O$: 380 (M+H); encontrado: 380.



C. (±)-4-(5-(4-Cianobut-1-in-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**10B**)

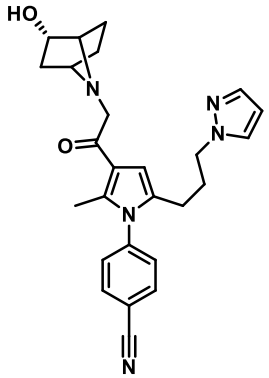
[000594] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,53 mmol), cloridrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (298 mg, 1,99 mmol), carbonato de potássio (460 mg, 3.33 mmol) e tetra-hidrofuran (25 mL). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser diluída com água (30 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x25 mL), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna- XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; Fase móvel A: água com 0,05% de NH_4HCO_3, fase móvel B: ACN, Gradiente - 30% de B aumentando para 65% de B em 7 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 29 mg (13%) de (±)-4-(5-(4-cianobut-1-in-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**10B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{24}N_4O_2$: 413 (M+H); encontrado: 413. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02-8,01 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,61-2,56

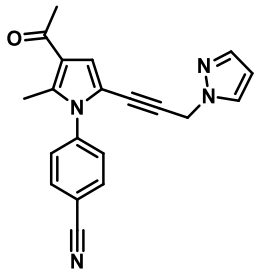
(m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 0,78-0,74 (m, 1H).

[000595] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 24B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
3B	**4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{24}N_4O$: 397 (M+H); encontrado: 397. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 4H).
21B	**4-(3-(2-((1r,3r,5r,7r)-2-Oxa-6-aza-adamantan-6-il)acetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{26}N_4O_2$: 439 (M+H); encontrado: 439. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,16-3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,59 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 4H).

EXEMPLO 25B. (±)-4-(5-(3-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)PROPIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (24B)

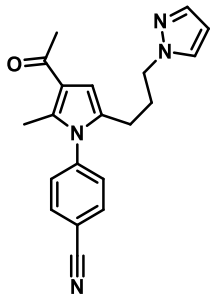




A. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)prop-1-in-1-il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

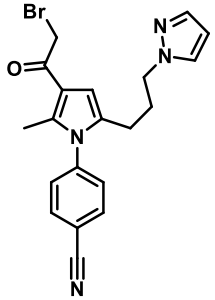
[000596] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (350 mg, 1,00 mmol) e 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol (159 mg, 1,50 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). À esta mistura, trietilamina foi adicionada (1,01 g, 9,98 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (35 mg, 0,05 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 ^oC durante a noite. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL) e a mistura foi lavada com salmoura (3x50 mL). A fase orgânica foi, em seguida, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5-1:4) como eluente, para proporcionar 140 mg (43%) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)prop-1-in-1-

il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{16}N_4O$: 329 (M+H); encontrado: 329. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,25-6,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).



B. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

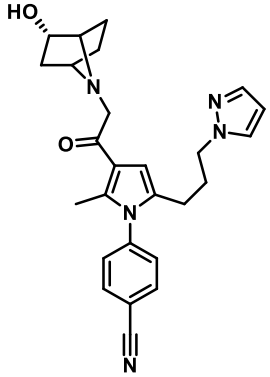
[000597] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)prop-1-in-1-il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 0,91 mmol) em acetato de etila (40 mL). Em seguida, paládio sólido sobre carbono (60 mg) foi adicionado ao frasco. A mistura resultante foi purgada com hidrogênio e, em seguida, mantida sob uma atmosfera estável de hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar 290 mg (95%) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{20}N_4O$: 333 (M+H); encontrado: 333.



C. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-

1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000598] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (310 mg, 0,93 mmol) e di-isopropiletilamina (361 mg, 2,79 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com TMSOTf (415 mg, 1,87 mmol) em uma forma gota a gota. A solução foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h e, em seguida, uma solução de NBS (199 mg, 1,12 mmol) em THF foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 1 hora antes de ser diluída com salmoura (50 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (2 x 150 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 250 mg (65%) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{19}BrN_4O$: 411 (M+H); encontrado: 411.

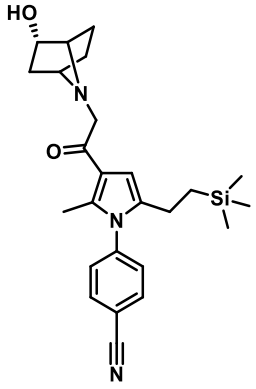


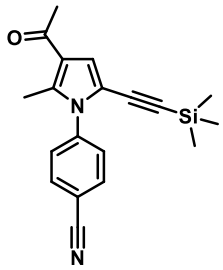
D. (±)-4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**24B**)

[000599] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido

sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (250 mg, 0,61 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À isto, foram adicionados carbonato de potássio sólido (252 mg, 1,82 mmol) e (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (137 mg, 0,91 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser filtrada. O filtrado foi condensado a vácuo e o produto bruto restante foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge C18 OBD Prep, 19 mm X 250 mm; fase móvel - fase móvel A: água com 0,05% de NH_4HCO_3, fase móvel B: acetonitrila; taxa de fluxo-25 mL/min; Gradiente-35% de B a 40% B em 8 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 148 mg (55%) de (±)-4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**24B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{29}N_5O_2$: 444 (M+H); encontrado: 444. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 1,8Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,16-6,15 (m, 1H), 4,65 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 5H), 2,00-1,70 (m, 5H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 1H), 0,82-0,70 (m, 1H).

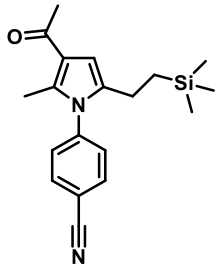
EXEMPLO 26B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(2-(TRIMETILSILIL)ETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (50B)





A. 4-(3-Acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

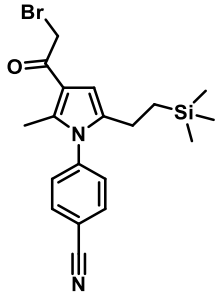
[000600] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,05 g, 3,00 mmol), trietilamina (3,03 g, 30,0 mmol), etiniltrimetilsilano (588 mg, 6,00 mmol), iodeto de cobre (I) (114 mg, 0,60 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (843 mg, 1,20 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x40 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 945 mg (99%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{20}N_2OSi$: 321 (M+H); encontrado 321.



B. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000601] Em um reator de tanque de pressão de 30 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-

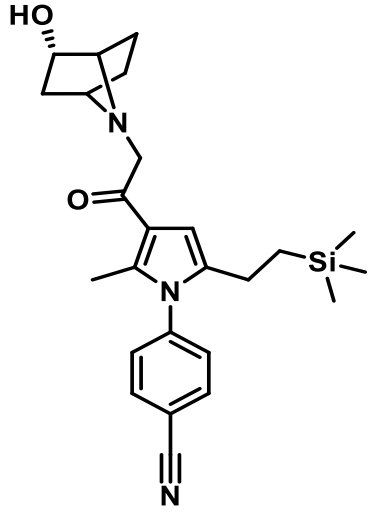
1-il)benzonitrila (302 mg, 0,94 mmol) em acetato de etila (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (60 mg) e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. O reator foi pressurizado com hidrogênio a 5 atm e deixado agitar à temperatura ambiente por 5 h. Após ventilar o reator, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 mL) e, em seguida, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 280 mg (92%) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{24}N_2OSi$: 325 (M+H); encontrado 325. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).



C. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000602] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (172 mg, 0,53 mmol), di-isopropiletilamina (206 mg, 1,59 mmol) e tetra-hidrofurano (8 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (236 mg, 1,06 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar por 1,5 h a 0 °C e, em seguida, uma solução de *N*-bromossuccinimida (142 mg, 0,80 mmol) foi adicionada gota a gota. A

mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C por 2 h antes de ser diluída com salmoura. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 340 mg (semibruto) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{23}BrN_2OSi$: 403 (M+H); encontrado 403.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**50B**)

[000603] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (340 mg, 0,84 mmol), (1*R*,2*R*,5*S*)-5-amino-2-clorociclo-hexan-1-ol racêmico (189 mg, 1,26 mmol), carbonato de potássio (232 mg, 1,68 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (8 mL). A mistura de reação foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge C18 OBD Prep, 19 mm X 250 mm; fase móvel-água (10 mmol/L de

NH_4HCO_3) e acetonitrila (55% de acetonitrila até 70% em 8 min); Detector-UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 130 mg (35%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**50B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{33}N_3O_2Si$: 436 (M+H); encontrado 436. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,83 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H), 0,95-0,92 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

[000604] Usando os procedimentos descritos nos Exemplos 25B e 26B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
2B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{28}H_{25}N_3O_3$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,61 (brs, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 5H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,78 (brs, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 10H), 1,14-1,13 (m, 5H), 0,89-0,80 (m, 2H).

Cpd	Dados
12B	**(*rel*)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-metoxibutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M+H); encontrado: 422. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,26,-2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,52-1,31 (m, 7H), 0,80-0,75 (m, 1H). Tempo de retenção em uma coluna Phenomenex Lux 5u Celulose-3, 5 x 25 cm de 5 µm, com hexanos e 0,1% de dietilamina/etanol (1:1) fase móvel: 1,6 min (primeiro pico).

Cpd	Dados
13B	**(*rel*)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-metoxibutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M+H); encontrado: 422. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 5H), 1,03-0,95 (m, 1H). Tempo de retenção em uma coluna Phenomenex Lux 5u Celulose-3, 5 x 25 cm de 5 µm, com hexanos e 0,1% de dietilamina/etanol (1:1) fase móvel: 2,4 min (segundo pico).
14B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{29}H_{37}N_3O_3$: 476 (M+H); encontrado: 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,65 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97-1,96 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 3H), 1,31-1,29 (m, 4H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 1H).

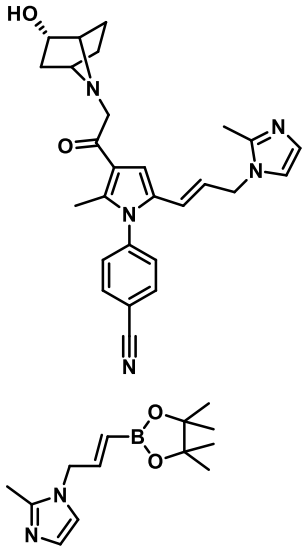
Cpd	Dados
22B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(oxetan-3-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 434 (M+H); encontrado: 434. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,11 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (brs, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,30-1,23 (m, 3H), 080-0,76 (m, 1H).
23B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(oxetan-3-il)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrado: 448. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz), 7,58 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,67 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz), 4,57 (t, 2H, *J*= 6,3 Hz), 4,14 (t, 2H, *J*= 6,3 Hz), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,24-3,26 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 5H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,42-1,57 (m, 3H), 1,25-1,47 (m, 3H), 1,01-1,15 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H).

Cpd	Dados
28B	**4-(3-(2-((1r,3r,5r,7r)-2-Oxa-6-aza-adamantan-6-il)acetil)-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); encontrado: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,97 (brs, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,01 (brs, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,29-2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 4H), 1,71-1,74 (m, 4H), 1,44-1,45 (m, 4H).
42B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(3-metiloxetan-3-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrado: 448. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,76 (brs, 1H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,28 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,46-1,25 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 1H).

Cpd	Dados
43B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(oxetan-3-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_3$: 420 (M+H); encontrado: 420. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70-4,69 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 5H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,30 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H).
51B	**(±)-4-(5-(3-(5,5-Dimetil-2-oxotetra-hidrofuran-3-il)propil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{29}H_{35}N_3O_4$: 490 (M+H); encontrado: 490. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 10H), 0,81-0,75 (m, 1H). O material é uma mistura de diastereômeros com base na configuração do estereocentro do anel de lactona.

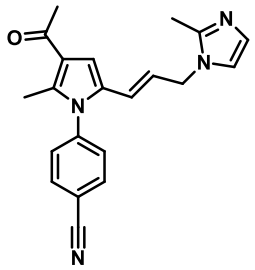
Cpd	Dados
55B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 434 (M+H); encontrado: 434. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,05 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,74-1,73 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,78-0,75 (m, 1H).
155B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_3O_3$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96 (dd, *J*= 2, 6,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J*= 2, 6,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,95 (t, *J*= 6 Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,47 (dd, *J*= 0,8, 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 1H).

EXEMPLO 27B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-((*E*)-3-(2-METIL-1*H*-IMIDAZOL-1-IL)PROP-1-EN-1-IL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (6B)



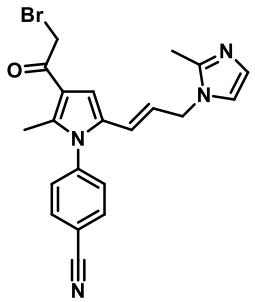
A. (*E*)-2-Metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)-1*H*-imidazol

[000605] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 2-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-imidazol (120 mg, 1,00 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (381 mg, 1,50 mmol) em etanol (3 mL). Em seguida, areia de cobre (6 mg, 0,09 mmol) e metóxido de sódio (11 mg, 0,20 mmol) foram adicionados ao frasco. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com salmoura (3x50 mL). A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 340 mg de (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)-1*H*-imidazol como um óleo bruto verde. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{21}BN_2O_2$: 249 (M+H); encontrado: 249.



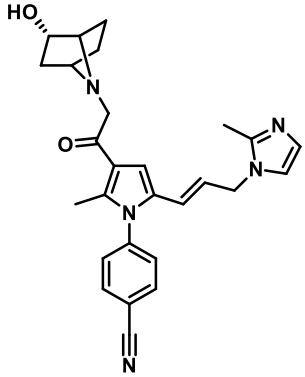
B. (*E*)-4-(3-Acetil-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000606] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,40 g, 4,00 mmol), (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)-1*H*-imidazol (1,98 g, 8,00 mmol) e carbonato de potássio (1,65 g, 11,94 mmol) em 1,4-dioxano (18 mL) e água (6 mL). Em seguida, $Pd(dppf)Cl_2$ (293 mg, 0,40 mmol) foi adicionado ao frasco. A mistura de reação foi agitada a 100 ^oC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação de reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando um gradiente de acetato de etila/éter de petróleo (1:1-10:1), para proporcionar 870 mg (63%) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}N_4O$: 345 (M+H); encontrado: 345.



C. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000607] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)allil)-1*H*-imidazol (250 mg, 0,73 mmol) e di-isopropiletilamina (281 mg, 2,17 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). O frasco foi resfriado a 0 º C e, em seguida, TMSOTf (323 mg, 1,45 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h e, em seguida, uma solução de NBS (155 mg, 0,87 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar por 0,5 hora a 0 ºC e, em seguida, aquecer até a temperatura ambiente e agitar por mais 1 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e, em seguida, lavada com salmoura (3x100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, usando diclorometano/metanol (15:1) como eluente, para proporcionar 50 mg (16%) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{19}BrN_4O$: 423 (M+H); encontrado: 423.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-

metil-5-((*E*)-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**6B**)

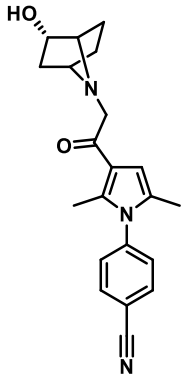
[000608] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de(*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (50 mg, 0,12 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL). Em seguida, carbonato de potássio sólido (24 mg, 0,17 mmol) e (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (21 mg, 0,14 mmol) foram adicionados ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi, em seguida, filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa pelas seguintes condições: Coluna XBridge C18 OBD Prep, 19 mm X 250 mm, 5 µm 13 nm; Fase móvel A-água com 0,05% de NH_4HCO_3, Fase móvel B-acetonitrila; Taxa de fluxo - 20 mL/min; Gradiente-25% deB a 40% de B em 8 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 5 mg (9%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**6B**) como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{29}N_5O_2$: 456 (M+H); encontrado: 456. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,89 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,61 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,93-1,69 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 1H).

[000609] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 27B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	Dados
15B	**(±)-4-(5-((*E*)-4-Ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); encontrado: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 4,69 (brs, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 5H), 1,99 (brs, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,23 (s, 5H), 0,80 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H).
27B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(1*H*-Pirazol-1-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{27}N_5O_2$: 442 (M+H); encontrado: 442. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,22-6,21 (m, 1H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,87 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*= 5,6 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,26 (brs, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (brs, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,83-0,72 (m, 1H).

Cpd	Dados
52B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(5,5-Dimetil-2-oxotetra-hidrofuran-3-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{29}H_{33}N_3O_4$: 488 (M+H); encontrado: 488. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,93 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,89-5,80 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). O material é uma mistura de diastereômeros com base na configuração do estereocentro do anel de lactona.

EXEMPLO 28B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (64B)



[000610] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,37 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-o (62 mg, 0,55

mmol) e carbonato de potássio (152 mg). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa nas seguintes condições: Coluna IntelFlash-1 C18; fase móvel- H_2O: CH_3CN = 75:25 aumentando para H_2O:CH_3CN=25:75 dentro de 20 min; detector UV de 254 nm. Este processo forneceu 71 mg (56%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**64B**) como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{23}N_3O_2$: 350 (M+H); encontrado: 350. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 3,77 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,66 (brs, 1H), 3,57 (brs, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 1H).

[000611] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 28B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
63B	**4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{23}N_3O$: 334 (M+H); encontrado: 334. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,67-1,65 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 4H).

Cpd	Dados
66B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,14 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H).
67B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,34 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 4H).
68B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidróxi-3-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,16 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,03 (s, 3H).

Cpd	Dados
69B	**4-(3-(2-(8-Azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 4H), 1,29-1,27 (m, 2H).
70B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Metóxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,29 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 1H).
71B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,83 (d, *J*= 8,4Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,47-1,26 (m, 2H).

Cpd	Dados
72B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-Butil)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); encontrado: 406. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,21 (brs, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,70 (brs, 1H), 1,52 (brs, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).
73B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,41-3,60 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06-2,09 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H).

Cpd	Dados
74B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidróxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 5H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,52-1,48 (m, 4H). O Composto 74B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 15B e 16B. Os compostos 74B e 75B foram, em seguida, separados.
75B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Hidróxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 7H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H). O Composto 75B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 15B e 16B. Os compostos 74B e 75B foram, em seguida, separados.
80B	**4-(3-(2-((5*r*,7*r*)-2-Aza-adamantan-2-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O$: 374 (M+H); encontrado: 374. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 5H), 1,87 (s, 2H), 1,69-1,60 (m, 4H).

Cpd	Dados
81B	**4-(3-(2-((5*s*,7*s*)-5-Hidróxi-2-aza-adamantan-2-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (brs, 4H), 1,64 (s, 2H), 1,54-1,33 (m, 4H).
82B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,5*R*,6*R*)-6-Hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,76 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,60-1,31 (m, 3H), 1,15-1,12 (m, 1H).
83B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,5*R*,6*S*)-6-Hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08-8,05 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,49 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,97 (d, *J*= 16,8 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 5H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 1H).

Cpd	Dados
84B	**4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-aza-adamantan-6-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 4H).
85B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Hidróxi-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,59 (1H, s), 4,49 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (3H, s), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 6H), 1,43-1,38 (m, 2H).
86B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidróxi-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (1H, s), 4,40 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 3,96-3,90 (1H, m), 3,67 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).

Cpd	Dados
87B	**4-(3-(2-((1*s*,5*s*)-9-Azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,80 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 9H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 4H).
88B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Metóxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 6H), 1,73-1,69 (m, 2H).
89B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Metóxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,52-1,47(m, 4H).

Cpd	Dados
92B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*,3a*S*,5*R*,6a*S*)-Hexa-hidro-4*H*-2,5-metanofuro[3,2-b]pirrol-4-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,73-3,64 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,87 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,59 (d, *J*= 12,4 Hz, 1H), 1,50 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 1,45-1,42 (m, 1H).
100B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,25 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,17 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,94 (d, *J*= 7,2 Hz, 3H), 0,66-0,62 (m, 1H). O Composto 100B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 17B e 18B. Os compostos 100B e 122B foram, em seguida, separados.
102B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,67 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,56 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Cpd	Dados
105B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometóxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,42 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 1H).
106B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octa-hidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 402 (M+H); encontrado: 402. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,45 (brs, 4H).
122B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 1H), 0,95 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H). O Composto 122B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 17B e 18B. Os compostos 100B e 122B foram, em seguida, separados.

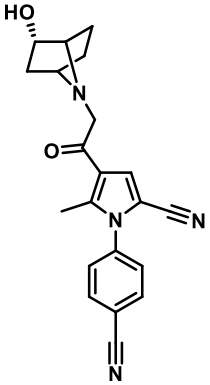
Cpd	Dados
124B	**4-(3-(2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,31 (brs, 2H), 2,33 (brs, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,64-1,61 (m, 4H), 0,83-0,80 (m, 6H). O Composto 124B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 19B, 20B e 21B. Os compostos 124B, 138b e 140B foram, em seguida, separados.
125B	**4-(2,5-Dimetil-3-(2-(1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,8-7,81 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).
126B	**4-(3-(2-(1-(Hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,58 (brs, 1H), 3,55-3,51 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,76-1,59 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 4H).

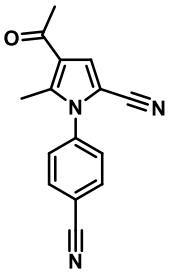
Cpd	Dados
127B	**Ácido 7-(2-(1-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,34-2,12 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H).
130B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-(Hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,92 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,82 (s, 2H, ocluído pelo solvente), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 -1,85 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 4H).
138B	**4-(3-(2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,97 (brs, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,69 (brs, 2H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,95 (d, *J*= 5,7 Hz, 6H). O Composto 138B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 19B, 20B e 21B. Os compostos 124B, 138b e 140B foram, em seguida, separados.

Cpd	Dados
139B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((3a*R*,4*S*,7*R*,7a*R*)-octa-hidro-4,7-epiminobenzofuran-8-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-7,83 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,55 (s, 0,5H), 6,40 (s, 0,5H), 4,92-4,89 (m, 0,5H), 4,71 (brs, 0,5H), 4,46-4,42 (m, 0,5H), 4,20 (brs, 0,5H), 3,81 (brs, 0,5H), 3,66-3,51 (m, 0,5H), 2,98-2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,98-1,72 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 1H).
140B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,65 (d, *J*= 3,3 Hz, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (d, *J*= 3,3 Hz, 4H), 1,87-1,57 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,08 (d, *J*= 1,5 Hz, 3H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 1,5 Hz, 3H). O Composto 140B foi preparado como uma mistura dos Intermediários 19B, 20B e 21B. Os compostos 124B, 138b e 140B foram, em seguida, separados.
141B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{20}F_3N_3O$: 400 (M+H); encontrado: 400. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H).

Cpd	Dados
143B	**(±)-4-(3-(2-(1-((*R*)-1-Hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,02-0,98 (m, 3H).
148B	**(±)-4-(3-(2-((2*S*)-2-(2-Hidróxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); encontrado: 406. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

EXEMPLO 29B. (±)-1-(4-CIANOFENIL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-1*H*-PIRROL-2-CARBONITRILA (47B)

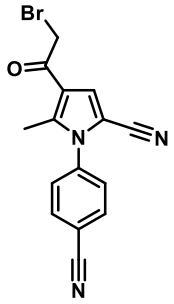




A. 4-Acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila

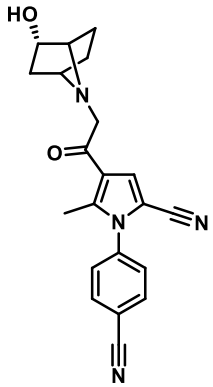
[000612] Em um tubo selado de 30 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,10 g, 6,01 mmol), cianeto de cobre (I) (815 mg) e *terc*- butóxido de potássio (141 mg, 1,26 mmol) em *N*,*N*-dimetilacetamida (20 mL). À mistura foi, em seguida, adicionado e $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (470 mg). A mistura de reação foi aquecida a 120 ^oC por 5 h e, em seguida, diluída com uma solução de hidróxido de amônio (1 mL) após resfriamento à temperatura ambiente. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 368 mg de 4-acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{11}N_3O$: 250 (M+H); encontrado: 250. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,51-

7,48 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).



B. 4-(2-Bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila

[000613] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL purgado, sendo mantido csob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados uma solução de 4-acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila (227 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv) e DIEA (475 mg, 3,68 mmol, 4,04 equiv) em tetra-hidrofurano (20 mL). À solução, foi adicionado TMSOTf (613 mg) a 0 ^{o}C em gelo/água e a solução foi agitada por 2 horas. Em seguida, NBS (230 mg, 1,29 mmol, 1,42 equiv) também foi adicionado a 0 ^{o}C e a mistura foi agitada por mais 0,5 horas. A mistura de reação foi diluída com 50 mL de água e a solução resultante foi extraída com acetato de etila (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo. Isto resultou em 257 mg (em bruto) de 4-(2-bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila como um sólido avermelhado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{10}BrN_3O$: 328 (M+H); encontrado: 328.



C. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-

azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila (**47B**)

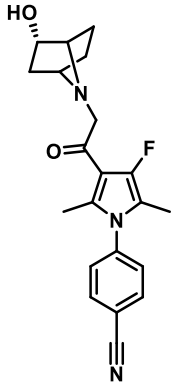
[000614] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila (257 mg, 0,78 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). A solução foi tratada com carbonato de potássio (542 mg, 3.92 mmol) e (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (154 mg, 1,36 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (5x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvel- Fase A: água (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase B: acetonitrila (25% de B até 45% em 10 min, até 95% em 1,5 min, até 25% em 1,5 min); Detector UV de 254. Este processo produziu 108 mg (38%) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila (**47B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}N_4O_2$: 361 (M+H); encontrado: 361. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16-8,14 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,81-0,77 (m, 1H).

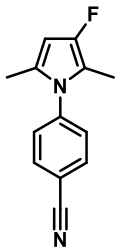
[000615] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 29B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
136B	**(±)-1-(4-Cianofenil)-5-metil-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}N_4O$: 359 (M+H); encontrado: 359. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88

	(d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,33 (brs, 1H), 3,01 (brs, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,30-1,29 (m, 1H), 1,05-1,03 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).
137B	**4-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}N_4O$: 345 (M+H); encontrado: 345. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 3H), 3,50-3,49 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 4H).

EXEMPLO 30B. (±)-4-(3-FLUORO-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (78B)

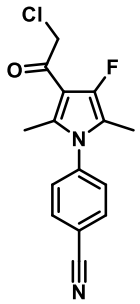




A. 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000616] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (5,0 g, 25,5 mmol, a partir da preparação do Intermediário XB em acetonitrila (100 mL) A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com Selectfluor (1,23 g, 51,3 mmol) em

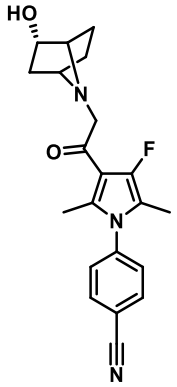
porções. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 280 mg (5%) de 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{11}FN_2$: 215 (M+H); encontrado: 215. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000617] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (100 mg, 0,47 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (0,05 mL) e cloreto de dietilalumínio (0,78 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com água e o pH da mistura foi ajustado para um valor de 8 através da adição de uma solução aquosa de carbonato de sódio. A mistura foi extraída com diclorometano (3x10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 60 mg (44%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para

$C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.



C. (±)-4-(3-Fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**78B**)

[000618] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (180 mg, 0,62 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução foram, então, adicionados cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (112 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (340 mg, 2,46 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com água. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x5 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o produto bruto restante foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Columa X Bridge C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvel- água com 0,05% de NH_4HCO_3 e acetonitrila (26% de acetonitrila até 62% em 8 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 31 mg (14%) de (±)-4-(3-fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**78B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (brs, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,94 (m,

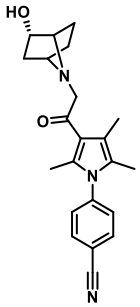
2H), 1,91 (s, 3H), 1,74 (brs, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 1H).

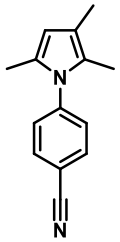
[000619] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 30B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
101B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); encontrado: 366. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,71-1,47 (m, 3H),1,25-1,20 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H), 0,65-0,61 (m, 1H).
103B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{21}F_4N_3O$: 420 (M+H); encontrado: 420. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96-7,94 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,56 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,08 (m,1H), 1,94 (s, 3H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 2H).
104B	**4-(3-(2-((1*s*,4*s*)-7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{21}FN_3O$: 352 (M+H); encontrado: 352. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H).

121B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); encontrado: 366. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (brs, 1H), 2,97 (brs, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,09-1,07 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H).
149B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{19}F_4N_3O$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,84 (brs, 5H), 1,06-1,03 (m, 2H).

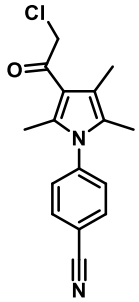
EXEMPLO 31B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,4,5-TRIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (76B)





A. 4-(2,3,5-Trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

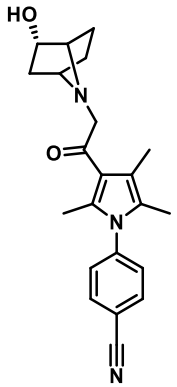
[000620] Em um tubo selado de 20 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 3,10 mmol, do Exemplo 12B) em 1,4-dioxano (15 mL). À solução, foram adicionados ácido metilborico (373 mg, 6,23 mmol), carbonato de césio (2,02 g, 6,21 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (454 mg, 0,62 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 80 °C por 16 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O produto bruto restante foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna-C18; fase móvel-CH_3CN/H_2 O = 0:50 aumentando para CH_3CN/H_2O = 95: 5 no prazo de 20 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 95 mg (15%) de 4-(2,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000621] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (95 mg, 0,45 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, cloreto de 2-cloroacetila (0,11 mL) e cloreto de dietilalumínio (1,0 mL) foram adicionados ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 1 h antes de ser diluída com salmoura. O pH da mistura foi ajustado para um valor de 8 através da adição de uma

solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura foi, em seguida, extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 129 mg (bruto) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{15}ClN_2O$: 287 (M+H); encontrado: 287.

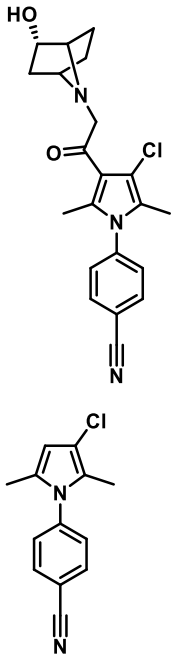


C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**76B**)

[000622] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (129 mg, 0,45 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (4 mL). À solução foram adicionados cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (136 mg, 0,91 mmol) e carbonato de potássio (125 mg, 0,91 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 20 h, antes do precipitado ser filtrado a partir da mistura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna Prep XBridge C18 OBD, coluna 19 x 150 mm; fase móvel em água (0,05% de $NH_4HCO_{3)}$: CH_3CN (25% $_{de\ CH3CN}$ até 85% em 10 min, até 95% em 1,5 min, até 25% em 1,5 min); detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 65 mg (39%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**76B**)

como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,18-2,16 (m, 6H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,33-1,32 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

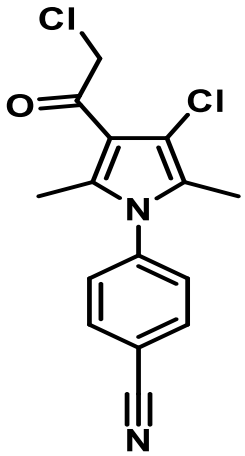
EXEMPLO 32B. (±)-4-(3-CLORO-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (77B)



A. 4-(3-cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

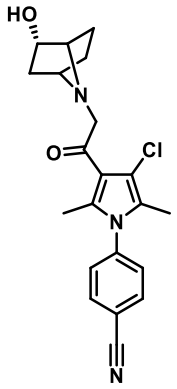
[000623] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 5,10 mmol) em acetonitrila (30 mL), que foi, em seguida, tratada com *N*-clorossuccinimida (749 mg, 5,61 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 min antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob

as seguintes condições: coluna-C18; fase móvel-H_2O (0,5% de NH_4HCO_3)/acetonitrila = 80/20 aumentando para H_2O (0,5% de NH_4HCO_3)/acetonitrila = 40/60 dentro de 35 min; detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 400 mg (34%) de 4-(3-cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).



B. 4-(3-cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

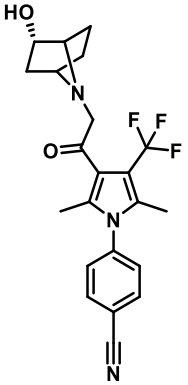
[000624] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 1,30 mmol) em diclorometano (30 mL). À solução, foram adicionados cloreto de dietilalumínio (3,9 mL) e cloreto de 2-cloroacetila (441 mg, 3,90 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 1 h antes de ser diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x100 mL). A secagem da fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, seguida pela concentração a vácuo, proporcionou 370 mg (93%) de 4-(3-cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{12}Cl_2N_2O$: 307 (M+H); encontrado: 307.

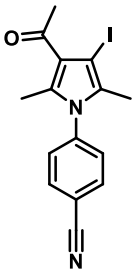


C. (±)-4-(3-cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**77B**)

[000625] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (460 mg, 1,50 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). À solução foram adicionados, carbonato de potássio (621 mg, 4.49 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (269 mg, 1,80 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa nas seguintes condições: coluna-C18; fase móvel-H_2O (0,5% de NH_4HCO_3)/acetonitrila = 95/5 aumentando a H_2O (0,5% de NH_4HCO_3)/acetonitrila = 5/95, no prazo de 35 min; detector-UV de 254 nm. Este processo proporcionou 112 mg (19%) de (±)-4-(3-cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**77B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{22}ClN_3O_2$: 384 (M+H); encontrado: 384. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 5H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,55- 1,31 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 1H).

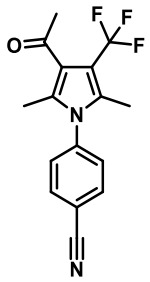
EXEMPLO 33B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-4-(TRIFLUOROMETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (79B)





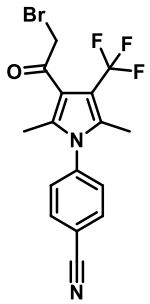
A. 4-(3-Acetil-4-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000626] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila 4,0 g, 12,4 mmol, do Exemplo 12B) em diclorometano (20 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de dietilalumínio (50 mL) e cloreto de acetila (1,46 g, 18,6 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 2 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, seguida por concentração a vácuo, para proporcionar 5 g (bruto) 4-(3-acetil-4-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{13}IN_2O$: 365 (M+H); encontrado: 365.



B. 4-(3-Acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

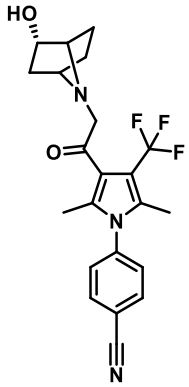
[000627] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-4-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 5,49 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorossulfonil)acetato de metila (4,22 g, 22,0 mmol), iodeto de cobre (I) (1,05 g, 5,51 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (20 mL) A mistura resultante foi aquecida a 100 ºC por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:15-1:5) como eluente, para proporcionar 1,4 g (83%) de 4-(3-acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{13}F_3N_2O$: 307 (M+H); encontrado: 307.



C. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000628] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200

mg, 0,65 mmol), di-isopropiletilamina (250 mg, 1,94 mmol), trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (216 mg, 0,97 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 1 h e, em seguida, foi adicionada uma solução de *N*-bromossuccinimida (127 mg, 0,71 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL). A mistura de reação foi deixada agitar por mais 10 min antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 200 mg (bruto) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo, que foi usado sem qualquer purificação adicional.

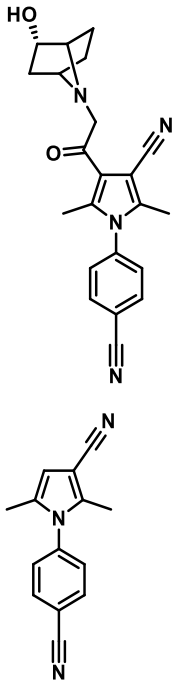


D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**79B**)

[000629] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,52 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (88 mg, 0,78 mmol), carbonato de potássio (143 mg, 1,03 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 12 h antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) e proporcionou 60 mg (28%) de (±)-

4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**79B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,65 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 4,72 (s, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,51 (brs, 2H), 3,18 (brs, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99-1,95 (m,2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 1H).

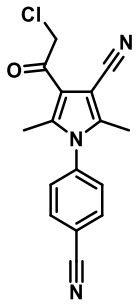
EXEMPLO 34B. (±)-1-(4-CIANOFENIL)-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-3-CARBONITRILA (95B)



A. 1-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila

[000630] Em um reator de tanque de pressão de 5 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-iodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (322 mg, 1,00 mmol) em *N*,*N*-dimetilacetamida (2 mL). Em seguida, carbonato de sódio (106 mg, 1,00 mmol), $K_4[Fe(CN)_6]$ (74 mg, 0,20 mmol) e acetato de paládio (II) (11 mg, 0,05 mmol) foram adicionados ao reator. A mistura resultante foi aquecida a 120 °C por 10

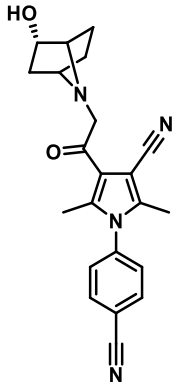
min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 95 mg (43%) de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}N_3$: 222 (M+H); encontrado: 222. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,07 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



B. 4-(2-Cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila

[000631] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de cloreto de alumínio (451 mg, 3,39 mmol) em diclorometano (3 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (383 mg, 3,39 mmol) gota a gota. A mistura foi deixada agitar a 0 °C por 0,5 h antes de uma solução de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (150 mg, 0,68 mmol) em diclorometano (2 mL) ter sido adicionada gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C por 0,5 h e, em seguida, aquecer à temperatura ambiente e agitar por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com salmoura e, em seguida, extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo para proporcionar 200 mg (99%) de 4-(2-cloroacetil)-1-

(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{12}ClN_3O$: 298 (M+H); encontrado: 298.

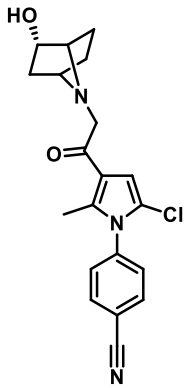


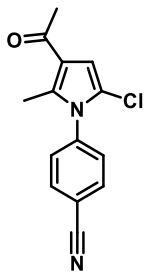
C. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (**95B**)

[000632] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (200 mg, 0,67 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL). Em seguida, carbonato de potássio (139 mg, 1,01 mmol) e (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (121 mg, 0,81 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de os sólidos serem filtrados a partir da mistura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: coluna SunFire C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvel em água com 0,05% de NH_4HCO_3 e acetonitrila (30% de acetonitrila até 60% em 8 min); Detector UV de 254 e 220 nm. Este processo proporcionou 143 mg (57%) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrila (**95B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}N_3O_2$: 375 (M+H); encontrado: 375. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,09-

4,02 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 0,88-0,72 (m, 1H).

EXEMPLO 35B. (±)-4-(5-CLORO-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (96B)

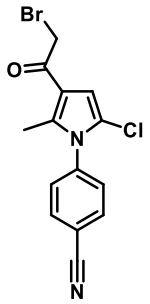




A. 4-(3-Acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000633] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 4,46 mmol, a partir do Intermediário IB) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada gota a gota com SO_2Cl_2 (4,6 mL). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 1 h antes de ser diluída com água (20 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (1x20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (2x30 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa em sílica, usando acetato de

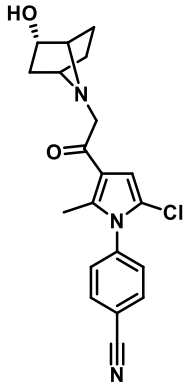
etila/éter de petróleo (1:8) como a solução de desenvolvimento, para proporcionar 600 mg (52%) de 4-(3-acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}ClN_2O$: 259 (M+H); encontrado: 259. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000634] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 1,16 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A solução foi resfriada a 0 ^oC e, em seguida, di-isopropiletilamina (620 mg, 4,80 mmol) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (580 mg) foram adicionados ao frasco. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^oC por 1,5 h e, em seguida, *N*-bromossuccinimida sólida (320 mg, 1,80 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ^oC por 1,5 h antes de ser diluída com água (20 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x20 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa em sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como a solução de desenvolvimento, para proporcionar 180 mg (46%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{10}BrClN_2O$: 337 (M+H);

encontrado: 337.

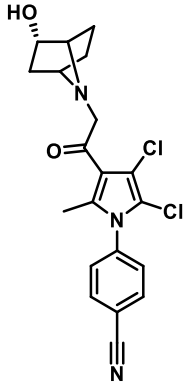


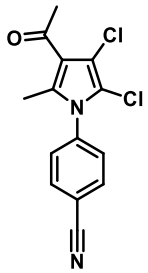
C. (±)-4-(5-cloro-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**96B**)

[000635] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,44 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (138 mg, 1,22 mmol), carbonato de potássio (320 mg, 2,32 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos antes da adição de água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x30 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa em sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como o agente de desenvolvimento, para proporcionar 49 mg (30%) de (±)-4-(5-cloro-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**96B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$: 370 (M+H); encontrado: 370. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,24 (brs, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,81-0,76 (m,

1H).

EXEMPLO 36B. (±)-4-(2,3-DICLORO-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-5-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (97B)

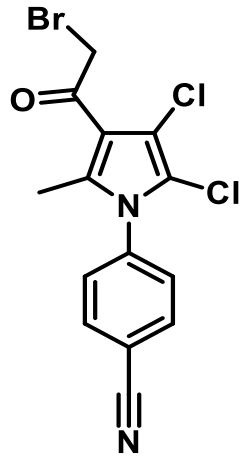




A. 4-(3-Acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

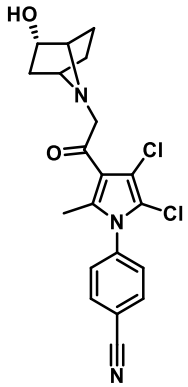
[000636] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (700 mg, 3,12 mmol, a partir do Intermediário IB) em diclorometano (25 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com SO_2Cl_2 (6,2 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 30 min antes de ser diluída com água (30 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi lavada adicionalmente com salmoura (3 x 30 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:9) como eluente, para proporcionar

240 mg (26%) de 4-(3-acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

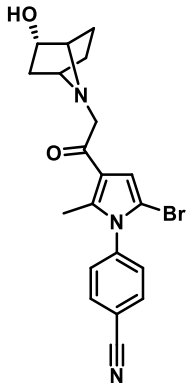
[000637] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,68 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com di-isopropiletilamina (360 mg, 2,79 mmol) e trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (300 mg). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 2 h antes de ser tratada com *N*-bromossuccinimida (180 mg, 1,01 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar por mais 10 min à temperatura reduzida e foi, em seguida, diluída com água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 200 mg (79%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_9BrCl_2N_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.

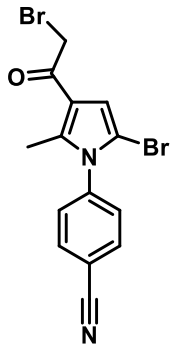


C. (±)-4-(2,3-Dicloro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**97B**)

[000638] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0.54 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (168 mg, 1,48 mmol), carbonato de potássio (380 mg, 2,75 mmol), e *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 8 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa sobre sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como a solução de desenvolvimento, para proporcionar 28 mg (13%) de (±)-4-(2,3-dicloro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**97B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,67 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 1H).

EXEMPLO 37B. (±)-4-(5-BROMO-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (119B)

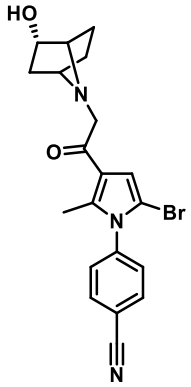




A. 4-(5-Bromo-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000639] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (250 mg, 0,82 mmol, preparado de um modo análogo ao Intermediário IB usando *N*-bromossuccinimida) em tetra-hidrofurano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (0,368 g) e di-isopropiletilamina (428 mg, 3,31 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 0,5 h e, em seguida, uma solução de *N*-bromossuccinimida (163 mg, 0,92 mmol) foi adicionada ao frasco. A mistura de reação foi deixada agitar por mais uma hora à temperatura reduzida antes de ser diluída com água (5 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. Concentrar a fase orgânica a vácuo proporcionou 0,25 g (79%) de 4-(5-bromo-3-(2-

bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{10}Br_2N_2O$: 381 (M+H); encontrado: 381.

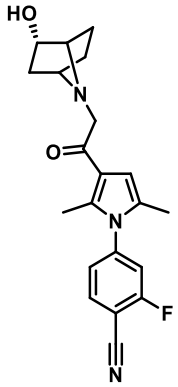


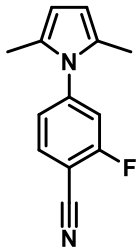
B. (±)-4-(5-Bromo-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**119B**)

[000640] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(5-bromo-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (180 mg, 0,47 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (82 mg, 0,72 mmol), carbonato de potássio (0,20 g) e *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com água (5 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, seguido por concentração a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: coluna XBridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvel A- Água (10 mmol/L de NH_4HCO_3), fase móvel B- acetonitrila, taxa de fluxo: 20 mL/min, gradiente: 15% de B a 70% de B em 8 min; detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 60 mg (31%) de (±)-4-(5-bromo-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**119B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para

$C_{20}H_{20}BrN_3O_2$: 416 (M+H); encontrado: 416. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,04 (brs, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,74 (brs, 1H), 1,50 (brs, 1H), 1,31 (brs, 1H), 0,78-0,76 (m, 1H).

EXEMPLO 38B. (±)-2-FLUORO-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (90B)

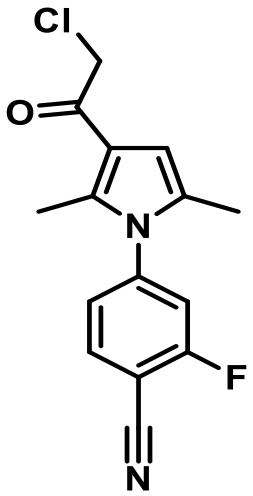




A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000641] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-amino-2-fluorobenzonitrila (5,0 g, 36,7 mmol) em tolueno (40 mL). À solução, foram adicionados hexano-2,5-diona (6,3 g, 55,2 mmol) e ácido acético (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 90 °C por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi tratado com água. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x40 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi purificado por cromatografia

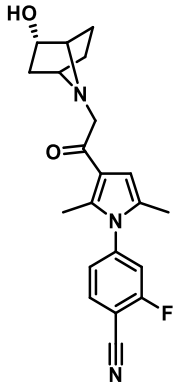
em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:20) como eluente, para proporcionar 5,32 g (68%) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{11}FN_2$: 215 (M+H); encontrado: 215.



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

[000642] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (500 mg, 2,33 mmol) em diclorometano (15 mL) A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (0,264 mL) gota a gota. A isto, foi adicionado cloreto de dietilalumínio (3,9 mL) e a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água e o pH do sistema foi ajustado para um valor de 8 através da adição de uma solução aquosa de carbonato de sódio. A mistura foi extraída com diclorometano (3x10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 560 mg (83%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para

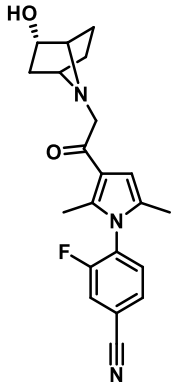
$C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.

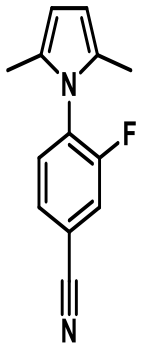


C. (±)-2-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**90B**)

[000643] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (240 mg, 0,83 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). À solução foram adicionados, cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (148 mg, 0,99 mmol) e carbonato de potássio (456 mg, 3.30 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente, para proporcionar 48 mg (16%) de (±)-2-fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**90B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96-1,95 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 39B. (±)-3-FLUORO-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (91B)

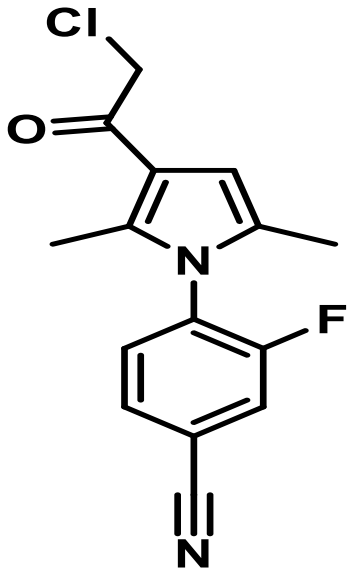




A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrila

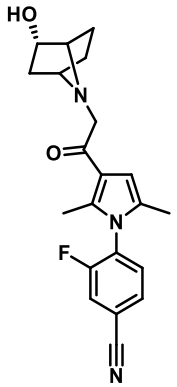
[000644] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 4-amino-3-fluorobenzonitrila (5,5 g, 40,4 mmol) em tolueno (50 mL). À solução, foram adicionados hexano-2,5-diona (6,8 g, 59,6 mmol) e ácido acético (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 ºC por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi diluído com água. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 3,83 g (44%) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-

fluorobenzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{11}FN_3$: 215 (M+H); encontrado: 215. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,93 (s, 6H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrila

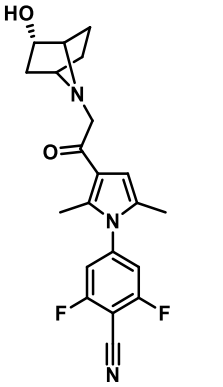
[000645] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrila (500 mg, 2,33 mmol) em diclorometano (15 mL) A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (0,264 mL) e, em seguida, cloreto de alumínio de dietila (3,9 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água e, em seguida, o pH da mistura foi ajustado para um valor de 8 através da adição de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3x10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 470 mg (69%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.

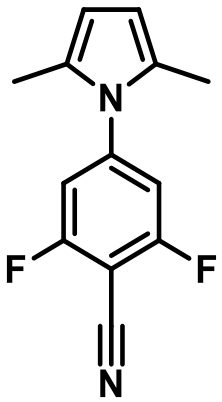


C. (±)-3-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**91B**)

[000646] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrila (470 mg, 1,62 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (8 mL). À solução foram adicionados, cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (290 mg, 1,94 mmol) e carbonato de potássio (892 mg, 6,45 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser diluída com água. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x8 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente, para proporcionar 124 mg (21%) de (±)-3-fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**91B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (dd, *J*= 9,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H), 0,82-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 40B. (±)-2,6-DIFLUORO-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (94B)

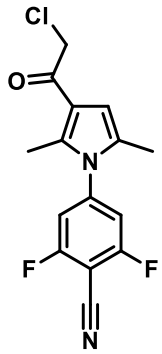




A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila

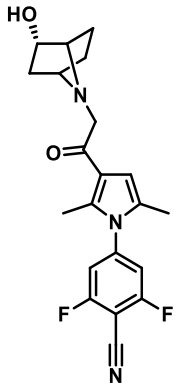
[000647] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 100 mL, foi colocada uma solução de hexano-2,5-diona (2,2 g, 19,3 mmol) em tolueno (20 mL). À solução, foram adicionados 4-amino-2,6-difluorobenzonitrila (2,0 g, 13,0 mmol) e ácido acético (15 mL). A mistura resultante foi aquecida a 110 ^{o}C por 16 h e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:20) como eluente, para fornecer 2,2 g (73%) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 6,94-6,90 (m, 2H), 5,93 (s, 2H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila

[000648] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila (500 mg, 2,15 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com cloreto de dietilalumínio (390 mg, 3,25 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ^{o}C por 30 min e foi, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (360 mg, 3,19 mmol) a 0 ^{o}C. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 1 h antes de ser diluída com salmoura (10 mL). O valor do pH da mistura foi ajustado para 7 com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e, em seguida, extraído com diclorometano (4 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 503 mg (76%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila como um sólido esbranquiçado. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

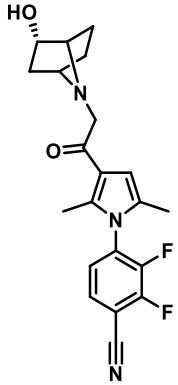


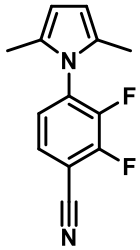
C. (±)-2,6-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**94B**)

[000649] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrila (200 mg, 0,65 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (4 mL). À solução foram adicionados, carbonato de potássio (134 mg, 0,97 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (97 mg, 0,65 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h antes de ser diluída com água (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e, em seguida, os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O produto bruto restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando éter de petróleo/acetato de etila (1:1) como eluente, para proporcionar 70 mg (28%) de (±)-2,6-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**94B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,74-7,62 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 0,78-0,74

(m, 1H).

EXEMPLO 41B. (±)-2,3-DIFLUORO-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (99B)

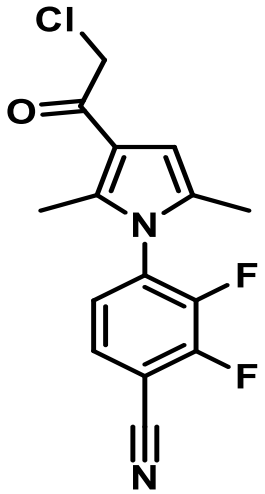




A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila

[000650] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-amino-2,3-difluorobenzonitrila (1,54 g, 9,99 mmol) em tolueno (12 mL). À solução, foram adicionados hexano-2,5-diona (3,42 g, 30,0 mmol) e ácido acético (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80 ^{o}C por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa de carbonato de sódio (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentradas a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 2,15 g (93%)

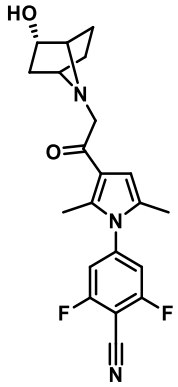
de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila

[000651] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila (942 mg, 4,06 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (1,36 g, 12,0 mmol) e cloreto de alumínio de dietila (1,45 g, 12,0 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por 4 h. A mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa de carbonato de sódio (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentradas a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 1,03 g (82%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd.

para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

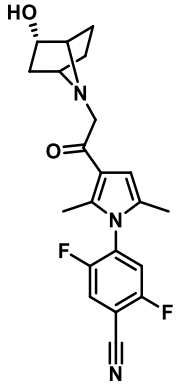


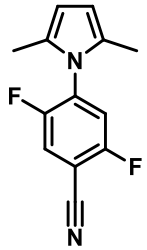
C. (±)-2,3-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**99B**)

[000652] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrila (100 mg, 0,32 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados, cloridrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (94 mg, 0,63 mmol) e K_2CO_3 (224 mg, 1,62 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 h antes de ser concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna-XBridge Prep C18 OBD 19*100 mm 5 µmC-0013; fase móvel-água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (30,0% de CH_3CN até 75,0% em 10 min, até 95,0% em 1,5 min, até 30,0% em 1,5 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 28 mg (22%) de (±)-2,3-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**99B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 5H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,38-1,33

(m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 42B. (±)-2,5-DIFLUORO-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (107B)

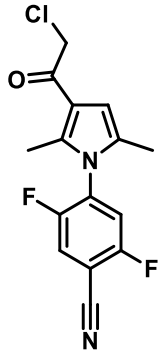




A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrila

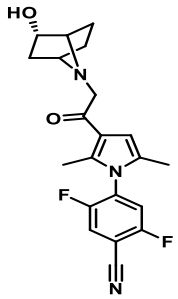
[000653] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrila (1,54 g, 10 mmol) em tolueno (13 mL). À solução, foram adicionados hexano-2,5-diona (3,42 g, 30 mmol) e ácido acético (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80 ºC por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com uma solução de carbonato de sódio aquoso (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentradas a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 1,34 g (58%) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-

il)-2,5-difluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrila

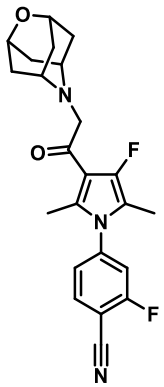
[000654] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrila (800 mg, 3,44 mmol) em diclorometano (15 mL). À solução, foram adicionados cloreto de 2-cloroacetila (1,17 g, 10,4 mmol) e cloreto de dietilalumínio (835 mg, 6,93 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 h antes de ser diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6) como eluente, para proporcionar 1,14 g de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

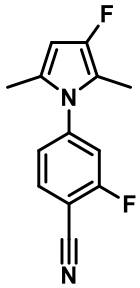


C. (±)-2,5-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**107B**)

[000655] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrila (200 mg, 0,65 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (146 mg, 0,98 mmol) e carbonato de potássio (270 mg, 1,94 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge Prep C18 OBD 19*100 mm 5 μmC-0013; fase móvel- água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (10,0% de CH_3CN até 90,0% em 10 minutos, até 95,0% em 1,5 milhão, para 10,0% em 1,5 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 136 mg (54%) de (±)-2,5-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**107B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38-9,33 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 5H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H).

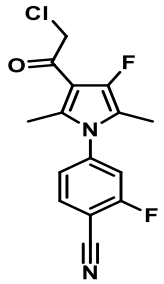
EXEMPLO 43B. (±)-4-(3-(2-((1*R*,3*R*)-2-OXA-6-AZA-ADAMANTAN-6-IL)ACETIL)-4-FLUORO-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA (116B)





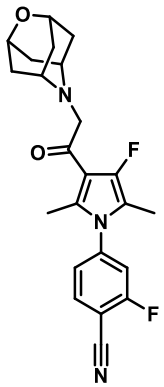
A. 2-Fluoro-4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000656] Em um frasco de fundo redondo de 1000 mL, foi colocada uma solução de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (2,5 g, 11,7 mmol; do Exemplo 38B) em acetonitrila (500 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com Selectfluor® (4,56 g, 12,9 mmol) em porções. A mistura resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente e, em seguida, agitada durante a noite antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:30), proporcionou 170 mg (6%) de 2-fluoro-4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila

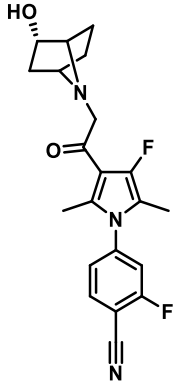
[000657] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-fluoro-4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,4 g, 10,3 mmol) em diclorometano (100 mL). A solução foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com cloreto de alumínio de dietila (17,2 mL, 1,50 equiv) gota a gota. A mistura resultante foi, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (1,16 mL) gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 3 g (94%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.



C. (±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-aza-adamantan-6-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**116B**)

[000658] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (265 mg, 0,85 mmol), carbonato de potássio (469 mg, 3,39 mmol) e cloridrato de (1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-2-oxa-6-aza-adamantano (150 mg, 0,85 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi diluído com água (10 mL) e, em seguida, extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente, e proporcionou 11 mg (3%) de (±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-aza-adamantan-6-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (**116B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{23}F_2N_3O_2$: 412 (M+H); encontrado: 412. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20-8,15 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 3,97 (brs, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 4H), 1,75-1,73 (m, 4H).

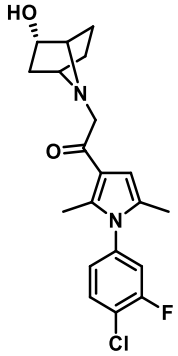
EXEMPLO 44B. (±)-2-FLUORO-4-(3-FLUORO-4-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (120B)

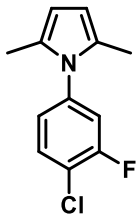


[000659] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi

colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrila (3 g, 9,72 mmol, do Exemplo 38B) em *N*,*N*-dimetilformamida (20 mL). A isso, foi adicionado carbonato de potássio (5.36 g, 38.8 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (1,75 g, 11,7 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi diluído com água (20 mL) e, em seguida, extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, usando diclorometano/metanol (10:1) como eluente. O produto semibruto foi ainda purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna C18; fase móvel- acetonitrila:água (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$ = 5: 95 aumentando para acetonitrila: água (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$ = 80: 20 em 30 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 2,02 g (54%) de (±)-2-fluoro-4-(3-fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**120B**) como um sólido esbranquiçado. Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_{2:}$ 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 4,69 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H).

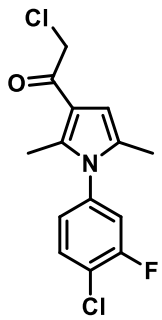
EXEMPLO 45B. (±)-1-(1-(4-CLORO-3-FLUOROFENIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-3-IL)-2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ETAN-1-ONA (117B)





A. 1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol

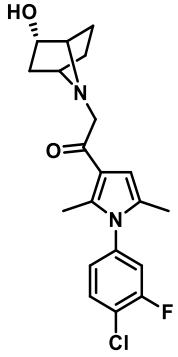
[000660] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados uma mistura de 4-cloro-3-fluoroanilina (10 g, 68,7 mmol) e hexano-2,5-diona (11,8 g, 103 mmol), ácido acético (50 mL) e tolueno (50 mL). A mistura de reação foi agitada a 110 ºC durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi condensada *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 7 g de 1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{11}ClFN$: 224 (M+H); encontrado: 224.



B. 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

[000661] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido

sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (223 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de alumínio de dietila (1,7 mL, 1,50 equiv). A mistura resultante foi deixada agitar por 20 min a 0 º C e foi, em seguida, tratada com cloreto de 2-cloroacetila (0,113 mL) em uma porção. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar durante a noite antes de ser diluída com água. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 349 mg de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como um líquido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{12}Cl_2$ FNO: 300 (M+H); encontrado: 300.

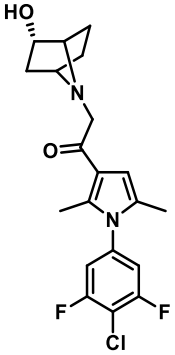


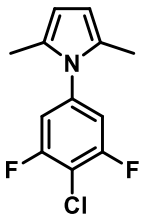
C. (±)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**117B**)

[000662] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (349 mg, 1,16 mmol) em *N, N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (414 mg, 3.00 mmol) e ácido clorídrico de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (165 mg, 1,10 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e, em seguida, o produto bruto foi

purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge Prep C18 OBD 19*250 mm, 10 µm; Fase móvel A: Água (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvel B: acetonitrila, taxa de fluxo - 25 mL/min, Gradiente: 15% de B a 60% de B em 8 min; Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 749 mg (17%) de (±)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**117B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{22}ClFN_2O_2$: 377 (M+H); encontrado: 377. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,81-7,76 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,35-1,34 (m, 1H), 0,80-076 (m, 1H).

EXEMPLO 46B. (±)-1-(1-(4-CLORO-3,5-DIFLUOROFENIL)-2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-3-IL)-2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ETAN-1-ONA (118B)

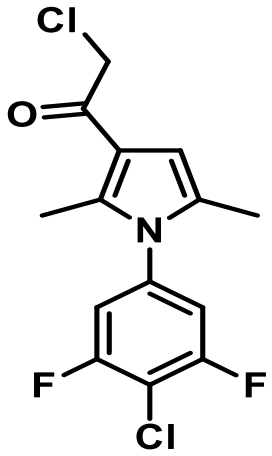




A. 1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol

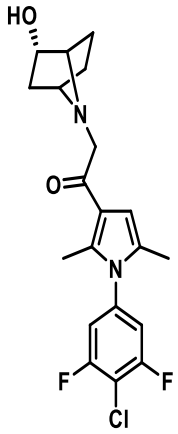
[000663] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados uma mistura de 4-cloro-3,5-difluoroanilina (10 g, 61,1 mmol) e hexano-2,5-diona (11,8 g, 103

mmol), ácido acético (50 mL) e tolueno (50 mL). A mistura resultante foi aquecida a 110 ºC por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 8 g de 1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{12}H_{10}ClF_2N$: 242 (M+H); encontrado: 242.



B. 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

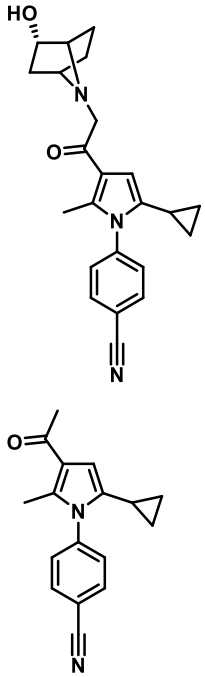
[000664] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (240 mg, 0,99 mmol), cloreto de dietilalumínio (1,7 mL, 1,50 equiv) e diclorometano (5 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e deixada agitar por 20 min antes de ser tratada com cloreto de 2-cloroacetila (167 mg, 1,48 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite a 0 ºC e, em seguida, diluída com água. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar 331 mg de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona em bruto como um líquido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}Cl_2F_2NO$: 318 (M+H); encontrado: 318.



C. (±)-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**118B**)

[000665] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (331 mg, 1.04 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (414 mg, 3.00 mmol) e ácido clorídrico de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (165 mg, 1,10 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e, em seguida, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge C18 OBD 19*250 mm, 10 μm; fase móvel A- água (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$, fase móvel B: acetonitrila; taxa de fluxo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B a 70% de B em 8 min; Detector UV de 254/220 nm. Este processo proporcionou 72 mg (17%) de (±)-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**118B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_2$: 395 (M+H); encontrado: 395. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,57-7,54 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

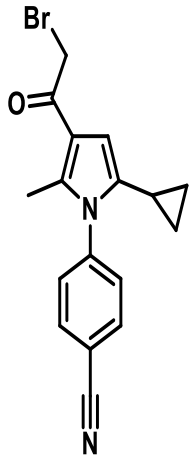
EXEMPLO 47B. (±)-4-(5-CICLOPROPIL-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (98B)



A. 4-(3-Acetil-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

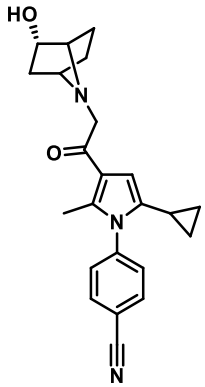
[000666] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 2,86 mmol, Intermediário IB), ácido ciclopropilborônico (300 mg, 3,49 mmol), carbonato de césio (2,74 g, 8,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (180 mg, 0,22 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) e água (2 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 5 h e, em seguida, deixada resfriar antes de ser diluída com acetato de etila (50 mL). A mistura foi lavada com salmoura (2x30 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como a solução de desenvolvimento, para proporcionar 500 mg (66%) de 4-(3-acetil-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{16}N_2O$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^1H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88-7,82 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,37-1,28 (m, 1H), 0,76-0,68 (m, 2H), 0,65-0,54 (m, 2H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000667] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (500 mg, 1,89 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com di-isopropiletilamina (980 mg, 7,58 mmol) e trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (850 mg). A mistura foi deixada agitar a 0 ºC por 1 h e, em seguida, *N*- bromossuccinimida (350 mg, 1,97 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por 0,5 h e foi, em seguida, diluída com água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x20 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para proporcionar 300 mg (46%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{15}BrN_2O$: 343 (M+H); encontrado: 343.

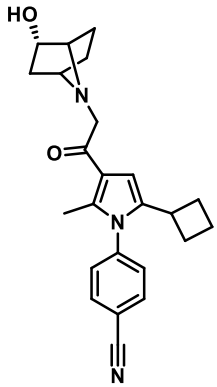


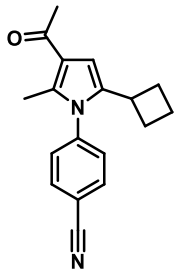
C. (±)-4-(5-Ciclopropil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**98B**)

[000668] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (300 mg, 0,87 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (150 mg, 1,33 mmol), carbonato de potássio (620 mg, 4,49 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2x25 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Fase móvel A-água com 0,05% de ácido trifluoroacético, Fase móvel B-acetonitrila; taxa de fluxo-20 µL/min; gradiente-20% de B a 70% de B em 8 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 87 mg (27%) de (±)-4-(5-ciclopropil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**98B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-1,18 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,42-

1,38 (m, 1H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 2H).

EXEMPLO 48B. (±)-4-(5-CICLOBUTIL-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1H-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (108B)

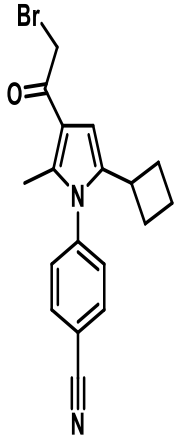




A. 4-(3-Acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

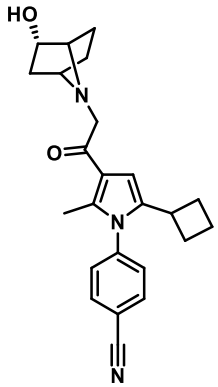
[000669] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (530 mg, 1,51 mmol, Intermediário IB, iodeto de cobre (I) (67 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (132 mg, 0,16 mmol), e tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura foi, em seguida, tratada com uma solução de bromo(ciclobutil)zinco (3,6 mL, 0,70 equiv) em tetra-hidrofurano gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a 60 ^oC por 16 h e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 20 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 95 mg (23%) de

4-(3-acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{18}N_2O$: 279 (M+H); encontrado: 279.



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000670] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,72 mmol), di-isopropiletilamina (370 mg, 2,87 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (318 mg, 1,43 mmol). Após a mistura de reação ter sido deixada agitar a 0 °C por 1 h, *N*-bromossuccinimida sólida (382 mg, 2,15 mmol) foi adicionada por 30 min. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 1 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 120 mg (47%) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{17}BrN_2O$: 357 (M+H); encontrado: 357.

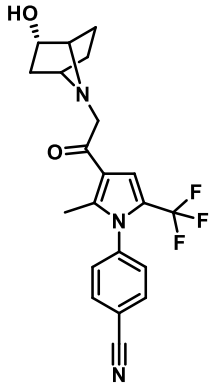


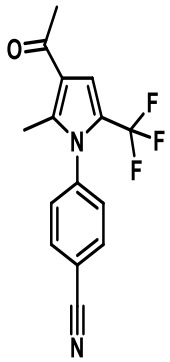
C. (±)-4-(5-Ciclobutil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**108B**)

[000671] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (120 mg, 0,34 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). À solução foram adicionados, carbonato de potássio (139 mg, 1,01 mmol) e (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (75 mg, 0,50 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 h antes dos sólidos serem filtrados a partir da mistura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna XBridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvel - água com 10 mM de NH_4HCO_3 e acetonitrila (20% de acetonitrila até 67% em 8 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 61 mg (47%) de (±)-4-(5-ciclobutil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**108B**) como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,07 (brs, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 6H), 1,78-1,71(m, 3H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 0,82-0,77

(m, 1H).

EXEMPLO 49B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (109B)

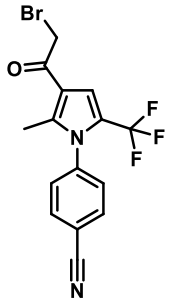




A. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

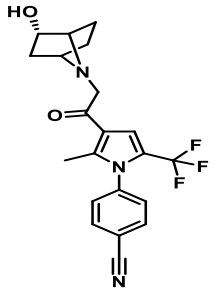
[000672] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (525 mg, 1,50 mmol, Intermediário IB) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL). A solução foi, em seguida, tratada com iodeto de cobre (I) (285 mg, 1,50 mmol) e 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metila (1,15 g, 5,99 mmol). A mistura foi aquecida a 100 ^{o}C por 16 horas antes de ser permitida resfriar à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:3) como eluente, para proporcionar 305 mg (70%) de 4-(3-

acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{13}F_3N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293.



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

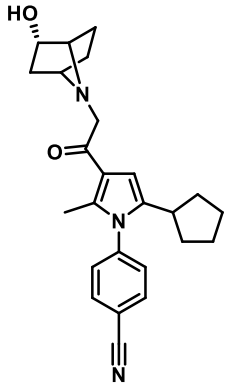
[000673] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (305 mg, 1,04 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com trifluorometilsulfonato de trimetilsilila (0,38 mL) e di-isopropiletilamina (0,52 mL). A mistura foi deixada a agitar a 0 °C por 30 min e, em seguida, *N*-bromossuccinimida sólida (223 mg, 1,25 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 1 h antes de ser diluída com salmoura. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram concentrados para proporcionar 500 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.

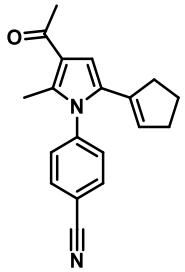


C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**109B**)

[000674] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (385 mg, 1,04 mmol) em *N, N*- dimetilformamida (4 mL). À solução,foram adicionados carbonato de potássio (432 mg, 3.13 mmol) e cloridrato de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (235 mg, 1,57 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite antes dos sólidos serem filtrados a partir da mistura. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa nas seguintes condições: Coluna X Bridge BEH130 Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; fase móvel A: água com 10 mM de NH_4HCO_3, fase móvel B-acetonitrila; taxa de fluxo: 20 mL/min; gradiente: 37% de B a 47% de B em 7 min; Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 159 mg (38%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**109B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{21}H_{20}F_3N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,72 (brs, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 1H).

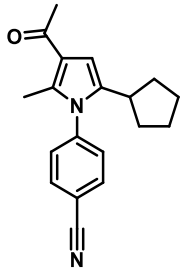
EXEMPLO 50B. (±)-4-(5-CICLOPENTIL-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (110B)





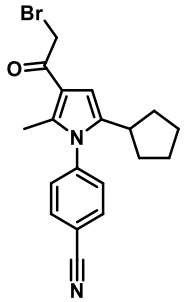
A. 4-(3-Acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000675] Em um tubo selado de 10 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-iodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (500 mg, 1,65 mmol; Intermediário IB, ácido (ciclopent-1-en-1-il)borônico (280 mg, 2,50 mmol), carbonato de césio (1,6 g, 5,00 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) e água (1 mL). À mistura foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (190 mg, 0,16 mmol) e o sistema resultante foi aquecido em um micro-ondas por 1 hr a 100 ^{o}C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etila = 2:1 solução de desenvolvimento) para proporcionar 450 mg (94%) de 4-(3-acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{18}N_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.



B. 4-(3-Acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

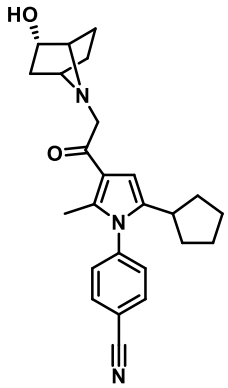
[000676] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (450 mg, 1,55 mmol) em acetato de etila (20 mL). À solução, foi adicionado paládio sobre carbono (100 mg, 1,13 mmol) e a mistura resultante foi aspergida com hidrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 10 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Os sólidos foram filtrados a partir da mistura de reação e, em seguida, o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etila = 2:1 solução de desenvolvimento) para proporcionar 300 mg (66%) de 4-(3-acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{20}N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,02 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H).



C. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000677] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50

mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(3-acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (170 mg, 0,58 mmol), di-isopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e foi, em seguida, tratada com trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (194 mg). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 30 min e, em seguida, foi adicionada uma solução de *N*-bromossuccinimida (124 mg, 0,70 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL). A mistura de reação foi deixada agitar a 0 ºC por mais 2 h antes de ser diluída com água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo para proporcionar 170 mg (79%) de 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benazonitrila como um óleo amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{19}BrN_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.



D. (±)-4-(5-Ciclopentil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**110B**)

[000678] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma mistura de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (170 mg, 0,46 mmol), cloridrato de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (140 mg, 1,05 mmol), carbonato de potássio (194 mg, 1,40 mmol), e *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à

temperatura ambiente por 13 h antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10:1 solução de revelação) para proporcionar 164 mg (89%) de (±)-4-(5-Ciclopentil-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**110B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,62-1,28 (m, 11H), 0,81-0,76 (m, 1H).

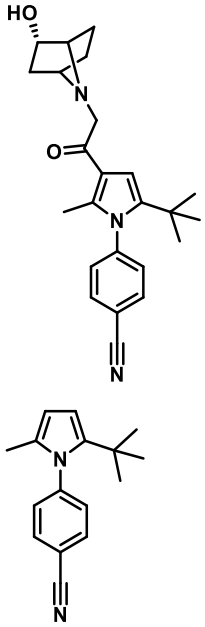
[000679] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 47B a 50B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
111B	**(±)-4-(5-Ciclo-hexil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 6H), 1,38-1,22 (m, 3H), 1,18-1,01 (m, 3H), 0,84-0,79 (m, 1H).

Cpd	Dados
112B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-isopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,00 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H), 0,79-0,73 (m, 1H).
114B	**(±)-4-(5-(*sec*-Butil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{29}N_3O_2$: 392 (M+H); encontrado: 392. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,92 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H),4,85 (s, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,07 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,75-0,70 (m, 3H). Mistura de diastereômeros.

Cpd	Dados
131B	**(±)-4-(5-(3,3-Difluorociclobutil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{25}F_2N_3O_2$: 426 (M+H); encontrado: 426. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 1H).

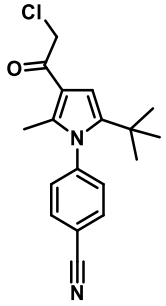
EXEMPLO 51B. (±)-4-(5-(*TERC*-BUTIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (113B)



A. 4-(2-(*terc*-Butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000680] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada

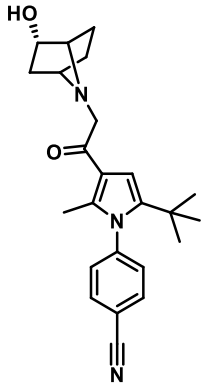
uma solução de 6,6-dimetil-heptano-2,5-diona (200 mg, 1,28 mmol) em tolueno (8 mL). À solução, foram adicionados 4-aminobenzonitrila (302 mg, 2,56 mmol) e ácido acético (5 mL). A mistura resultante foi aquecida durante a noite a 110 ^{o}C, após o que foi deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 170 mg (56%) de 4-(2-(*terc*-butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 6,02-6,01 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).



B. 4-(5-(*terc*-Butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000681] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-(*terc*-butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (170 mg, 0,71 mmol) em diclorometano (5 mL). À solução, foram adicionados cloreto de dietilalumínio (170 mg, 1,40 mmol) e cloreto de 2-cloroacetila (158 mg, 1,40 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 h antes de ser diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante

foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 270 mg de 4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{19}ClN_2O$: 315 (M+H); encontrado: 315.

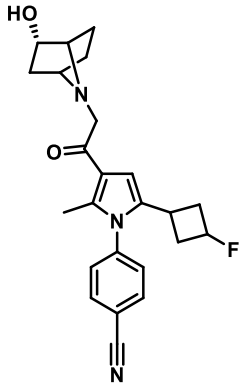


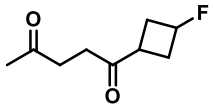
C. (±)-4-(5-(*terc*-Butil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**113B**)

[000682] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (270 mg, 0,86 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados cloridrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (258 mg, 1,72 mmol) e carbonato de potássio (594 mg, 4.30 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvel-água com 0,05% de NH_4HCO_3 e CH_3CN (10% de CH_3CN até 90% em 10 min, até 95% em 1,5 min, até 10% em 1,5 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 102 mg (30%) de (±)-4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**113B**) como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{29}N_3O_2$: 392 (M+H); encontrado: 392. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz,

2H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 52B. (±)-4-(5-(3-FLUOROCICLOBUTIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (132B)

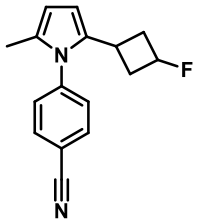




A. 1-(3-Fluorociclobutil)pentano-1,4-diona

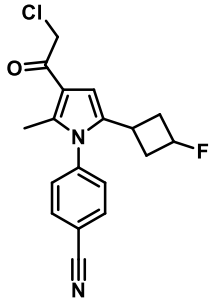
[000683] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocada uma solução de 3-fluorociclobutano-1-carbaldeído (3,46 g, 34,0 mmol) em etanol (50 mL). À solução, foram adicionados but-3-en-2-ona (4,76 g, 68,0 mmol), trietilamina (10,3 g, 102 mmol) e cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io (1,84 g, 6,80 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 80 ^{o}C por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi redissolvido em acetato de etila (100 mL). A mistura foi lavada com salmoura (3 x 100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 1 g (17%) de 1-(3-

fluorociclobutil)pentano-1,4-diona como um óleo amarelo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,04-4,91 (m, 0,5H), 4,85-4,78 (m, 0,5H), 2,80-2,66 (m, 5H), 2,63-2,30 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).



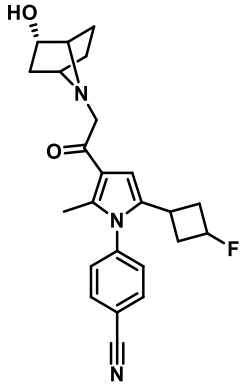
B. 4-(2-(3-Fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000684] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 1-(3-fluorociclobutil)pentano-1,4-diona (660 mg, 3,83 mmol) em tolueno (6 mL). À solução, foram adicionados 4-aminobenzonitrila (906 mg, 7,67 mmol) e ácido acético (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 ^{o}C por 10 min e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa de carbonato de sódio (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:10) como eluente, para proporcionar 700 mg (72%) de 4-(2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,74 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 3H), 2,35-2,16 (m, 3H), 1,99 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000685] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (230 mg, 0,90 mmol) em diclorometano (5 mL) À solução, foram adicionados cloreto de 2-cloroacetila (203 mg, 1,80 mmol) e cloreto de dietilalumínio (1,5 mL, 0,9 M). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados a vácuo para proporcionar 290 mg (97%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila em bruto como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{16}ClFN_2O$: 331 (M+H); encontrado: 331.



D. (±)-4-(5-(3-Fluorociclobutil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**132B**)

[000686] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (290 mg, 0,88 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). À solução, foram adicionados (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (264 mg, 1,76 mmol) racêmico e carbonato de potássio (607 mg, 4.40 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna SunFire

Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvel- água com ácido trifluoroacético a 0,05% e CH_3CN (10% de CH_3CN até 30% em 10 min, até 100% em 2 minutos, para 10% em 1 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 17 mg (5%) de (±)-4-(5-(3-fluorociclobutil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**132B**) como um sólido branco e mistura de diastereômeros. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{26}FN_3O_2$: 408 (M+H); encontrado: 408. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7,92 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,68-4,63 (m, 0,5H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 4H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 1H).

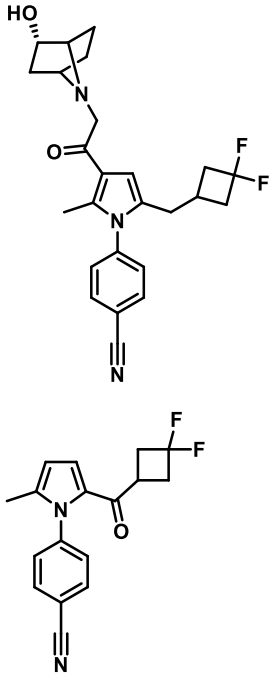
[000687] Usando os procedimentos descritos nos Exemplos 51B e 52B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
142B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metilciclopropil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,53 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 1H), 0,86-0,72 (m, 5H), 0,52-0,46 (m, 1H). Mistura de diastereômeros.

Cpd	Dados
144B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metilthiazol-4-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); encontrado: 433. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,70 (d, *J*= 4 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,85-0,74 (m, 1H).
145B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)thiazol-4-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2S$: 487 (M+H); encontrado: 487. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,08-4,07 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03-1,97 (m 2H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 0,82-0,78 (m,1H).
146B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(thiazol-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{22}N_4O_2S$: 419 (M+H); encontrado: 419. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,61 (m, 3H), 7,52 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 4 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,81-0,78 (m, 1H).

Cpd	Dados
147B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metilthiazol-5-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); encontrado: 433. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*= 8,4 Hz,, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,51 (t, *J*= 4,4 Hz,1H), 3,46 (t, *J*= 4,8 Hz,1H), 2,61(s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,03-0,99 (m 1H).

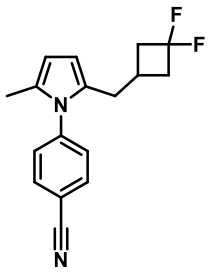
EXEMPLO 53B. (±)-4-(5-((3,3-DIFLUOROCICLOBUTIL)METIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (135B)



A. 4-(2-(3,3-Difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000688] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de

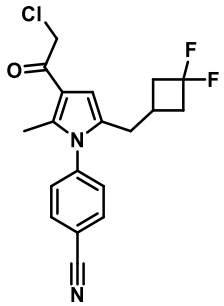
3,3-difluoro-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida (2,15 g, 13,2 mmol) e oxicloreto de fósforo (2,03 g, 13,2 mmol). A mistura foi mantida a 0 ºC por 1 h e deixada agitar. Em seguida, uma solução de 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (2,0 g, 11,0 mmol) em clorofórmio (30 mL) foi adicionada ao frasco. A mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi, em seguida, aquecida a 80 ºC por 14 h. A mistura de reação foi deixada resfriar até à temperatura ambiente e foi diluída com água (50 mL). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:30 a 1:20) como eluente, para proporcionar 3 g (91%) de 4-(2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{14}F_2N_2O$: 301 (M+H); encontrado: 301. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 2,93-2,67 (m, 4H), 2,05 (s, 3H).



B. 4-(2-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000689] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,50 g, 4,99 mmol) em acetonitrila (100 mL). A solução foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com uma solução de borano/tetra-hidrofurano (30 mL, 6,00 equiv) gota a gota. A mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura

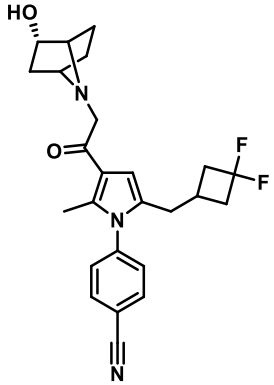
ambiente e, em seguida, foi aquecida a 50 °C por 1 h. Após o resfriamento, a mistura de reação foi diluída com metanol (20 mL) e, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/hexano (1:50 a 1:30) como eluente, para proporcionar 200 mg (14%) de 4-(2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um cristal incolor. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{16}F_2N_2$: 287 (M+H); encontrado: 287. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,53 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,26-2,08 (m, 4H), 2,02 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000690] Em um frasco de fundo redondo de 3 tubuladuras de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (200 mg, 0,70 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, tratada com cloreto de alumínio de dietila (1,17 mL, 1,50 equiv), seguido por cloreto de 2-cloroacetila (118 mg, 1,04 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 2 h antes de ser diluída com água gelada (30 mL). O valor do pH da fase aquosa foi ajustado para 9 através da adição de uma solução aquosa de carbonato de sódio. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo restante foi purificado por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etila = 3:1, solução de desenvolvimento) para

proporcionar 150 mg (59%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{19}H_{17}ClF_2N_2O$: 363 (M+H); encontrado: 363.



D. (±)-4-(5-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**135B**)

[000691] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,41 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (4,0 g, 54,7 mmol). À solução, foram adicionados carbonato de potássio (304 mg, 2,20 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (164 mg, 1,10 mmol). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 14 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa nas seguintes condições: Coluna X Bridge C18 OBD Prep Coluna 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvel A- água (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$, móvel Fase B-acetonitrila; taxa de fluxo - 20 mL/min; gradiente - 45% de B a 75% de B em 8 min; 254/220 nm. Este processo proporcionou 50 mg (28%) de (±)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**135**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_{2:}$ 440 (M+H); encontrado: 440. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-

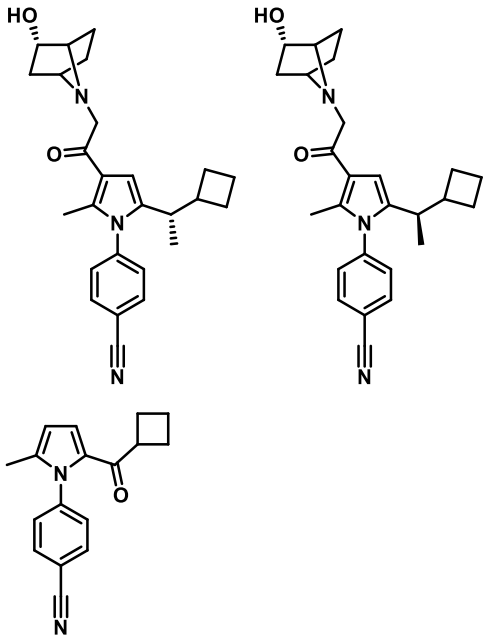
d$_4$): δ 8,01-7,97 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,55 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H).

[000692] Usando os procedimentos descritos no Exemplo 53B, reagentes, materiais iniciais e condições conhecidas pelos técnicos no assunto, os seguintes compostos representativos da presente invenção foram preparados:

Cpd	**Dados**
133B	**(±)-4-(5-(Ciclobutilmetil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-*d*$_4$): δ 7,97 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,50 (t, *J*= 4,2 Hz, 1H), 3,44 (t, *J*= 4,9 Hz, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 1H).
134B	**(±)-4-(5-((3,3-Dimetilciclobutil)metil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{27}H_{33}N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,08 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,07 (brs, 1H), 3,56 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 2,35-2,22 (m, 6H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,35 (brs, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,82-0,80 (m, 1H).

Cpd	Dados
157B	**(±)-4-(5-((1-clorociclobutil)metil)-3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$: 438 (M+H); encontrado: 438. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (brs, 2H), 7,48 (brs, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,13 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,38-2,26 (m, 8H), 2,16-1,96 (m, 4H), 1,84 (brs, 1H), 1,67 (brs, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 1H).
158B	**(±)-4-(5-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila** Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{29}N_3O_2$: 416 (M+H); encontrado: 416. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,37-2,26 (m, 4H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 7H), 1,00 (dd, *J*= 3,2, 12,4 Hz, 1H).

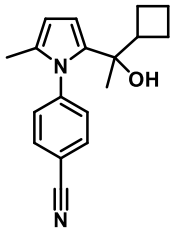
EXEMPLOS 54B E 55B. (±)-4-(5-((*S*)-1-CICLOBUTILETIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (150) E 4-(5-((*R*)-1-CICLOBUTILETIL)-3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (151B)



A. 4-(2-(Ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000693] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de oxicloreto de fósforo (8,13 g, 53,0 mmol) e*N*,*N*-dimetilciclobutanocarboxamida (4,5 g, 35,4 mmol). A solução foi resfriada a 0 ºC e deixada agitar por 30 min. Em seguida, a solução foi tratada com uma solução de 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (7,74 g, 42,5 mmol) em 1,2-dicloroetano (40 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi, em seguida, aquecida a 80 ºC durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, o valor do pH da mistura foi ajustado a 10 através da adição de uma solução aquosa de hidróxido de potássio aquoso. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x

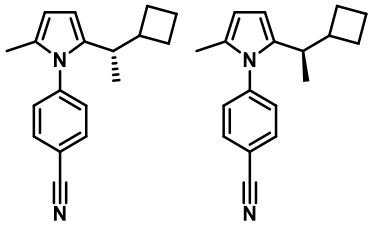
200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 200 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar 4,2 g (37%) de 4-(2-(ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{17}H_{16}N_2O$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,10 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 1H).



B. 4-(2-(1-Ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000694] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(2-(ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,0 g, 3,78 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). A solução foi tratada com uma solução de brometo de metilmagnésio em éter (1,52 mL, 3M). A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:1) como eluente, para proporcionar 600 mg (57%) de 4-(2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido

amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{20}N_2O$: 281 (M+H); encontrado: 281.



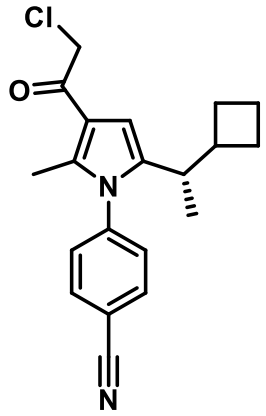
C. (*S*)-4-(2-(1-Ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila e (*R*)-4-(2-(1-Ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000695] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (600 mg, 2,14 mmol), diclorometano (20 mL) e ácido trifluoroacético (4 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com trietilsilano (4 mL). A mistura resultante foi deixada agitar a 0 ºC por 3 h e foi, em seguida, diluída com uma solução aquosa de carbonato de sódio (100 mL). A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:4) como eluente, para proporcionar o produto como uma mistura de enantiômeros. Os enantiômeros foram separados por SFC preparativa sob as seguintes condições: Coluna Phenomenex Lux Celulose-3; fase móvel: hexanos (0,1% de dietilamina)/etanol = 99:1; Detector UV de 220 nm. Este processo proporcionou 150 mg de (*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-yl)benzonitrila (primeiro pico) como um sólido branco e 135 mg de (*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (segundo pico) como um sólido branco. A estereoquímica absoluta dos centros quirais não foi

determinada para cada enantiômero e uma atribuição arbitrária foi feita para fins de nomenclatura.

[000696] Dados analíticos de (*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila: Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265.

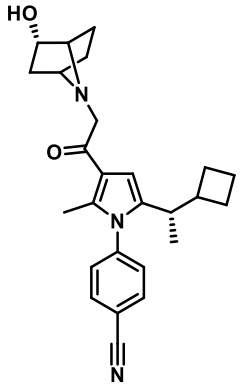
[000697] Dados analíticos de (*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila: Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265.



D. (*S*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000698] Em um tubo selado de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,57 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, cloreto de alumínio de dietila (1 mL) e cloreto de 2-cloroacetila (110 mg, 0,97 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 2 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura de reação foi extraída com diclorometano (1 x 100 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de sódio (1 x 100 mL). A fase orgânica foi ainda extraída com salmoura (1 x 100 mL) e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 178 mg (92%) de (*S*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-

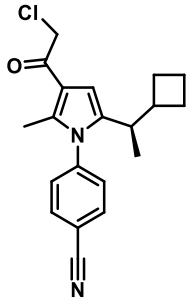
ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.



E. (±)-4-(5-((*S*)-1-Ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**150B**)

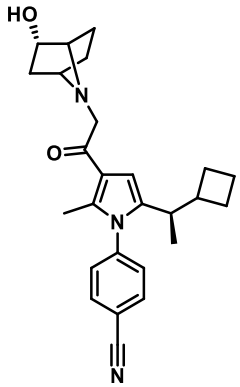
[000699] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de (*S*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (178 mg, 0,52 mmol), cloridrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (156 mg, 1,04 mmol), carbonato de potássio (359 mg, 2,58 mmol) e *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL). A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições (Waters): Coluna SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvel água com 0,05% de ácido trifluoroacético e CH_3CN (10% de CH_3CN até 30% em 10 min, até 100% em 2 min, até 10% em 1 min); Detector UV de 220/254 nm. Este processo proporcionou 65 mg (31%) de (±)-4-(5-((*S*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**150B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09-8,06 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 6,47 (s, 1H),

4,67 (s, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,83 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,80-0,76 (m, 1H). A estereoquímica absoluta do centro quiral benzílico não foi determinada para cada enantiômero e uma atribuição arbitrária foi feita para fins de nomenclatura.



F. (*R*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000700] Em um tubo selado de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (150 mg, 0,57 mmol) em diclorometano (5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, cloreto de alumínio de dietila (1 mL) e cloreto de 2-cloroacetila (110 mg, 0,97 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar a 0 °C por 2 h antes de ser diluída com água (100 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa de carbonato de sódio (1 x 100 mL). A fase orgânica foi ainda lavada com salmoura (1 x 100 mL) e, em seguida, concentrada a vácuo para proporcionar 178 mg (92%) de (*R*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo marrom. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.

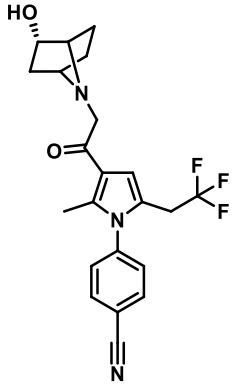


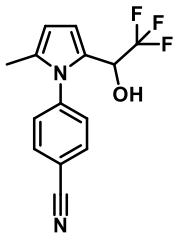
G. 4-(5-((*R*)-1-Ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**151B**)

[000701] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de (*R*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (167 mg, 0,49 mmol) em *N*, *N*- dimetilformamida (5 mL). A solução foi tratada com cloridrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (147 mg, 0,98 mmol) e carbonato de potássio (338 mg, 2,43 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna SunFire Prep C18, 19*150 mm, 5 μm; fase móvel água com 0,05% de ácido trifluoroacético e CH_3CN (10% de CH_3CN até 30% em 10 min, até 100% em 2 min, até 10% em 1 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 72 mg (35%) de 4-(5-((*R*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**151**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09-8,06 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,84-0,82 (d, *J*=

6,8 Hz, 1H), 0,80-0,76 (m, 1H).

EXEMPLOS 56B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-HIDRÓXI-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTAN-7-IL)ACETIL)-2-METIL-5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-1*H*-PIRROL-1-IL)BENZONITRILA (115B)

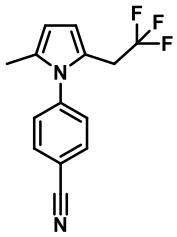




A. 4-(2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

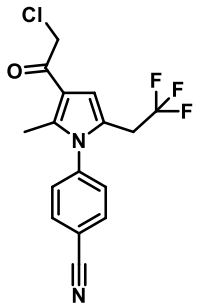
[000702] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,08 g, 5,14 mmol, do Exemplo 11B), trimetil(trifluorometil)silano (1,09 g, 7,69 mmol) e tetra-hidrofurano (30 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com TBAF (13 mg, 0,05 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 2 h antes de ser diluída com uma 1 M de solução aquosa de cloreto de hidrogênio (30 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite e foi, em seguida, diluída com salmoura. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por

cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:6) como eluente, para proporcionar 1,62 g de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um sólido branco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89-7,83 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,53-6,52 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).



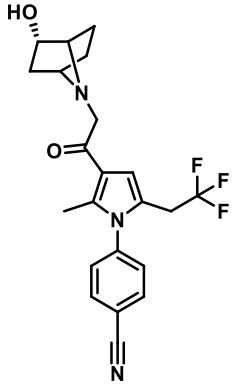
B. 4-(2-Metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000703] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (1,4 g, 5,00 mmol), ácido trifluoroacético (1,14 g, 10,0 mmol) e diclorometano (50 mL). A mistura foi resfriada a 0 ^{o}C e, em seguida, tratada com trietilsilano (5,8 g, 50,0 mmol). O resultante foi deixado aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 1 h antes de ser diluído com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:8) como eluente, para proporcionar 132 mg (10%) de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{14}H_{11}F_3N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83-7,78 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,27 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 3,18 (q, *J*= 9,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila

[000704] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma mistura de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (210 mg, 0,795 mmol), cloreto de 2-cloroacetila (134 mg, 1,20 mmol) e diclorometano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 ºC e, em seguida, tratada com cloreto de dietilalumínio (144 mg, 1,20 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar por 2 h antes de ser diluída com salmoura. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna, usando acetato de etila/éter de petróleo (1:5) como eluente, para proporcionar 172 mg (64%) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila como um óleo amarelo. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{16}H_{12}ClF_3N_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-

5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**115B**)

[000705] Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, sendo mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (180 mg, 0,53 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL). A solução foi, em seguida, tratada com carbonato de potássio (146 mg, 1,05 mmol) e cloridrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racêmico (119 mg, 0,80 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa sob as seguintes condições: Coluna X Bridge Prep C18 OBD coluna 19*150 nm; fase móvel-água (10 mmol/L de $NH_4HCO_{3)}$ e acetonitrila (30% de acetonitrila até 60% em 10 min); Detector UV de 254 nm. Este processo proporcionou 115 mg (52%) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidróxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**115B**) como um sólido branco. Espectro de massa (LCMS, ESI pos.): Calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,79-0,75 (m, 1H).

EXEMPLO 57B: ENSAIO DE INIBIÇÃO DE USP14

[000706] Usando a metodologia descrita anteriormente [BH Lee et al., Nature 2010, 467 (9), 179, cujos conteúdos são expressamente incorporados neste documento por referência], compostos selecionados descritos aqui inibem USP14, conforme delineado na Tabela 5. “I” na tabela abaixo designa uma IC_{50} de > 0,5 μM, “II” na Tabela abaixo designa uma IC_{50} entre 0,05 e 0,5 μM e “III” designa uma IC_{50} <0,05 μM. Os valores de IC_{50} na Tabela abaixo representam o valor médio de um mínimo de duas determinações experimentais.

TABELA 5.

Composto nº	Atividade de Usp14
1B	I
2B	III.
3B	III.
4B	III.
5B	I
6B	III.
7B	III.
8B	III.
9B	III.
10B	III.
11B	I
12B	III.
13B	III.
14B	III.
15B	III.
16B	I
17B	II.
18B	II.
19B	I
20B	III.
21B	II.
22B	III.
23B	III.
24B	II.
25B	II.
26B	III.
27B	III.
28B	III.
29B	III.
30B	III.
31B	II.
32B	II.
33B	I
34B	III.
35B	III.
36B	
37B	III.
38B	III.
39B	III.
40B	III.
41B	III.
42B	III.
43B	III.
44B	III.

Composto nº	Atividade de Usp14
45B	III.
46B	II.
47B	III.
50B	II.
51B	III.
52B	III.
53B	III.
54B	III.
55B	III.
56B	II.
57B	II.
63B	I
64B	II.
66B	II.
67B	II.
68B	II.
69B	II.
70B	II.
71B	I
72B	I
73B	I
74B	I
75B	II.
76B	II.
77B	II.
78B	II.
79B	I
80B	III.
81B	II.
82B	II.
83B	II.
84B	II.
85B	II.
86B	II.
87B	II.
88B	II.
89B	II.
90B	III.
91B	II.
92B	II.
94B	II.
95B	I
96B	II.
97B	II.
98B	II.
99B	I

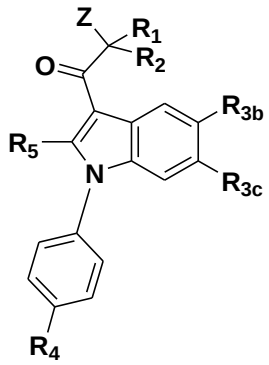
Composto nº	Atividade de Usp14
100B	I
101B	II.
102B	I
103B	I
104B	II.
105B	I
106B	II.
107B	II.
108B	III.
109B	II.
110B	II.
111B	II.
112B	II.
113B	II.
114B	II.
115B	II.
116B	II.
117B	II.
118B	I
119B	II.
120B	III.
121B	II.
122B	II.
124B	II.
125B	II.
126B	II.
127B	I
128B	III.
129B	II.
130B	II.
131B	II.
132B	III.
133B	III.
134B	III.
135B	III.
136B	III.
137B	III.
138B	I
139B	I
140B	II.
141B	I
142B	II.
143B	II.
144B	II.
145B	I
146B	I

Composto nº	Atividade de Usp14
147B	II.
148B	I
149B	II.
150B	II.
151B	I
153B	III.
155B	II.
156B	III.
157B	II.
158B	I

[000707] Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referências às suas modalidades preferidas, será entendido por aqueles técnicos no assunto que várias mudanças na forma e detalhes podem ser feitas na mesma, sem se afastar do escopo da invenção abrangido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por possuir a Fórmula (Ib):



(Ib);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

cada um de R_1 e R_2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída;

cada um de R_{3b} e R_{3c} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3- C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

R_5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

em que os substituintes de Z opcionalmente substituído, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 e R_5 são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que

consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n é independentemente 0, 1 ou 2.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5 opcionalmente substituídos serem, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclila e heteroarila.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cada um de R_1 e R_2 ser hidrogênio.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_4 ser halo.

5. COMPOSTO, de acordo com reivindicação 4, caracterizado por R_4 ser Cl.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado por R_5 ser hidrogênio ou C_1-C_{10} alquila.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R_5 ser metila.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_{3b} ser hidrogênio.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

cada um de R_1 e R_2, ser hidrogênio;

R_4 ser Cl;

R_5 ser metila; e

R_{3b} ser hidrogênio.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_{3c} ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

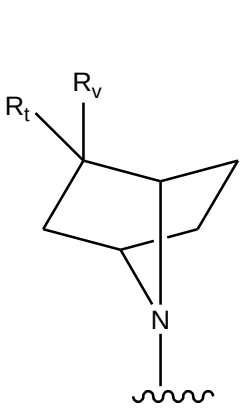
cada R_c ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

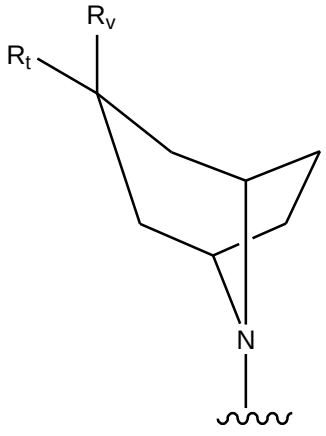
cada n ser independentemente 0, 1 ou 2.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_{3c} ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila substituída com CN; $S(O)_nR_c$, em que R_c é C_1-C_{10} alquila ou C_3-C_{12} cicloalquila, e n é 2; heterocíclico opcionalmente substituído; e/ou heteroarila opcionalmente substituída.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Z ser:



ou



;

R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila

opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_c ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

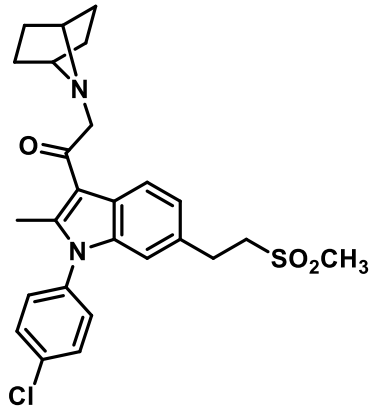
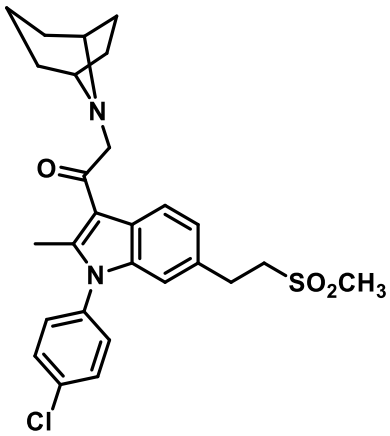
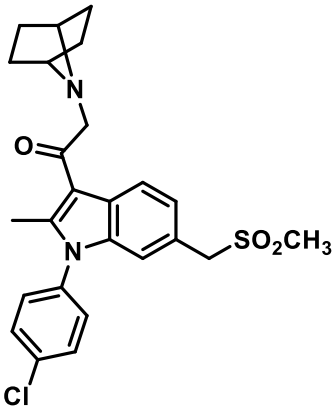
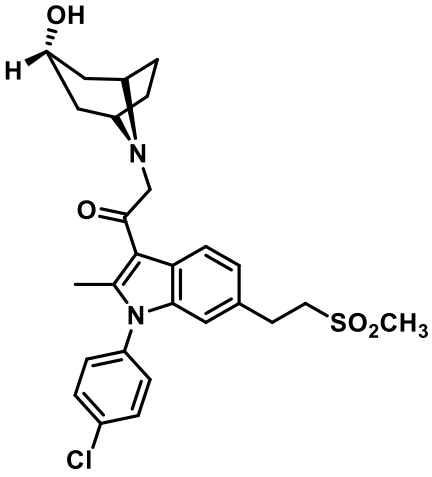
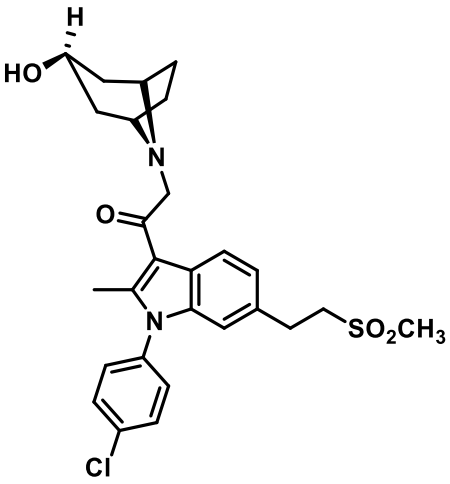
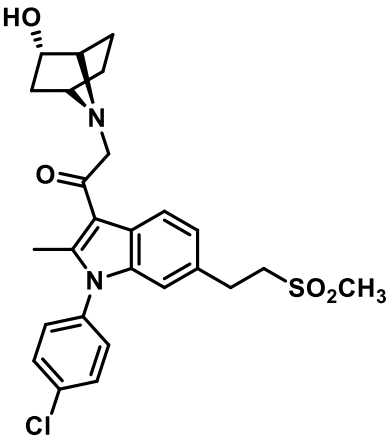
cada n ser independentemente 0, 1 ou 2; e

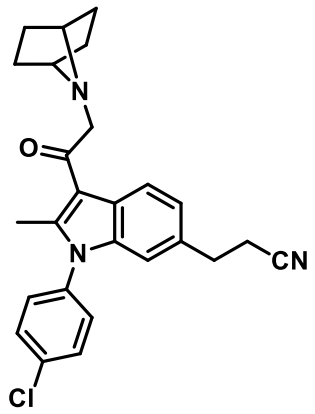
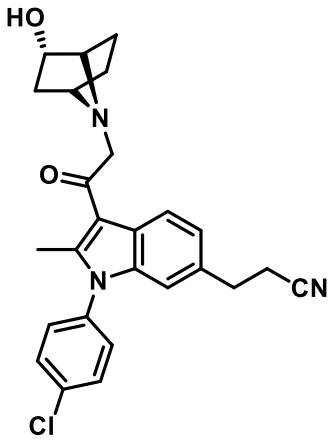
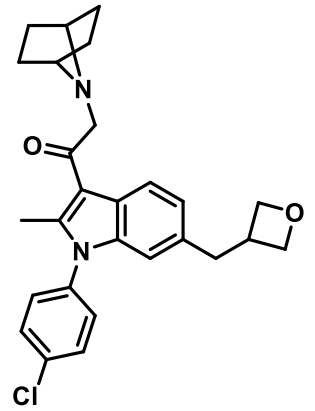
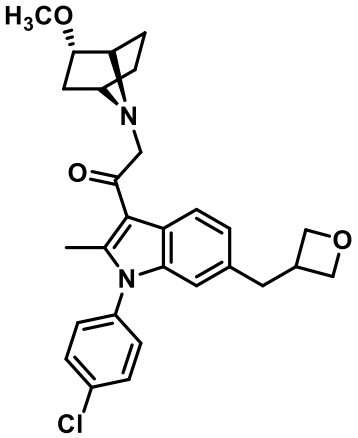
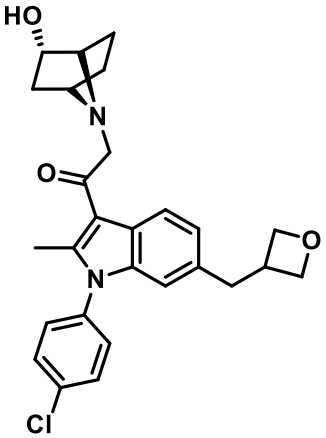
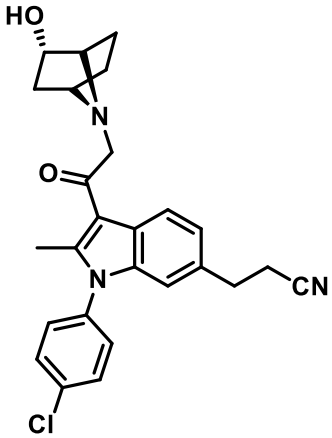
R_v ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída.

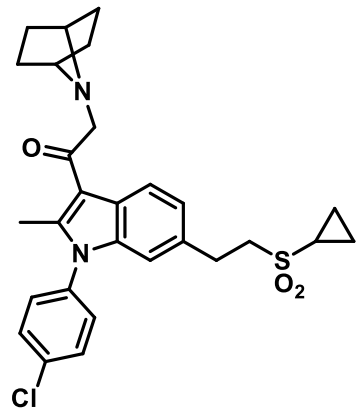
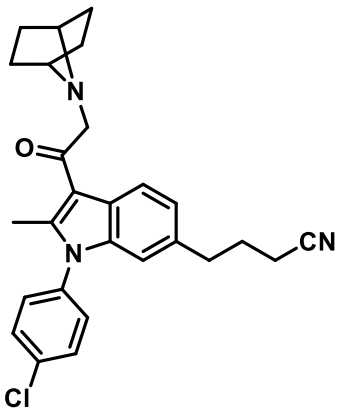
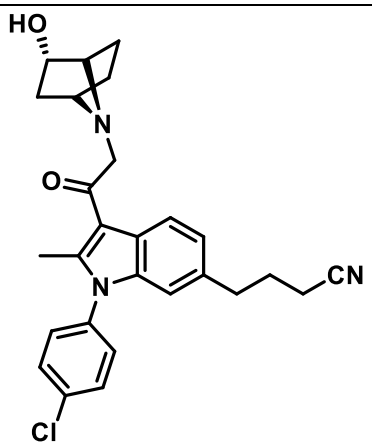
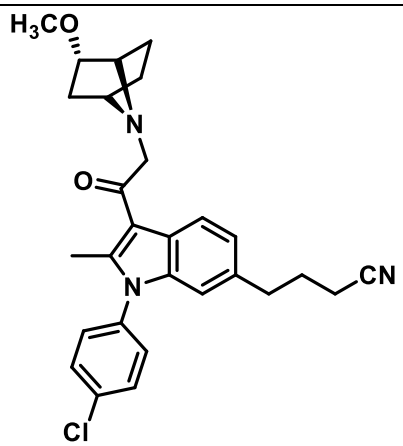
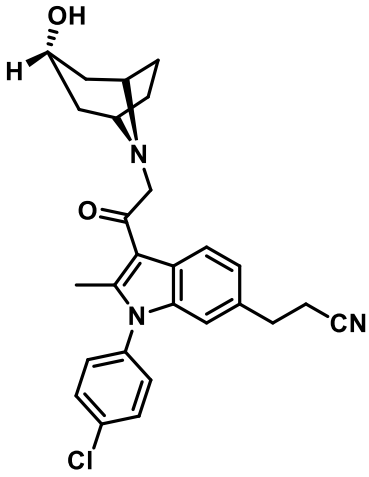
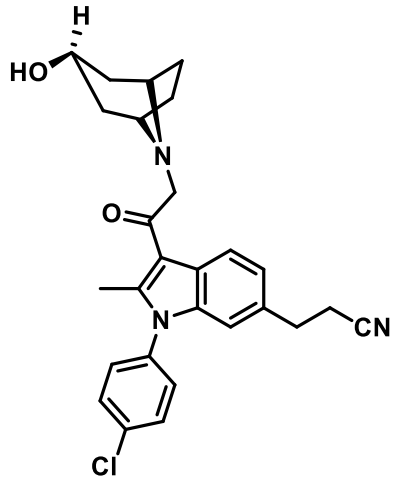
13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila, e OR_c, em que R_c é hidrogênio ou C_1-C_{10} alquila; e

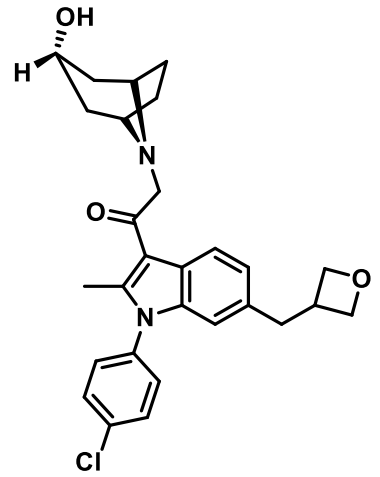
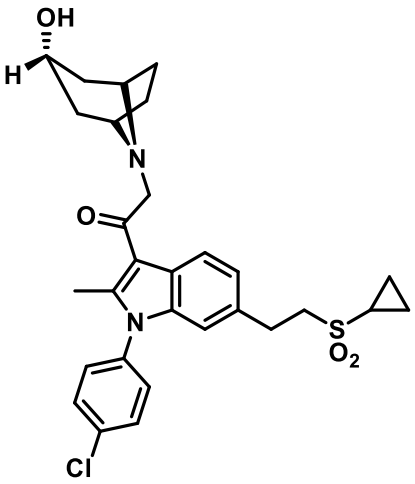
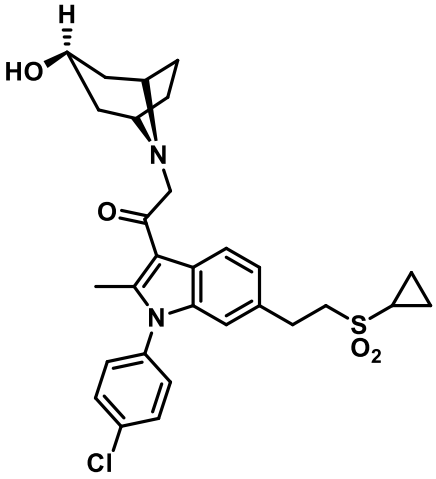
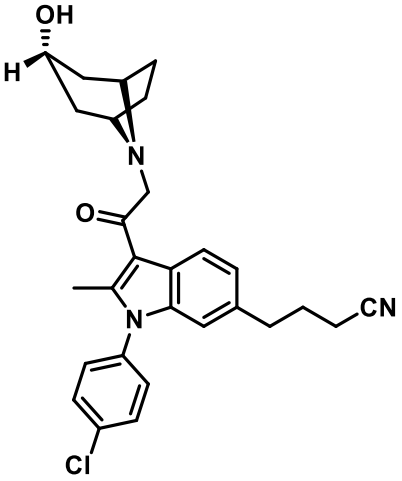
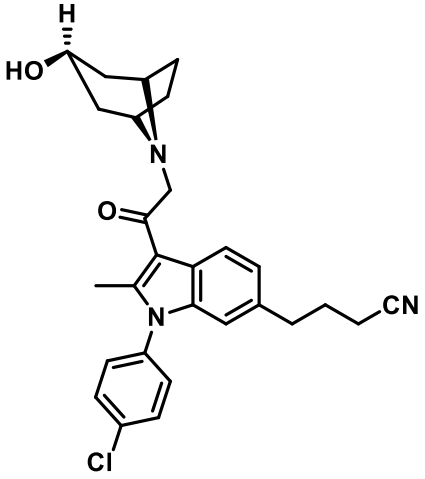
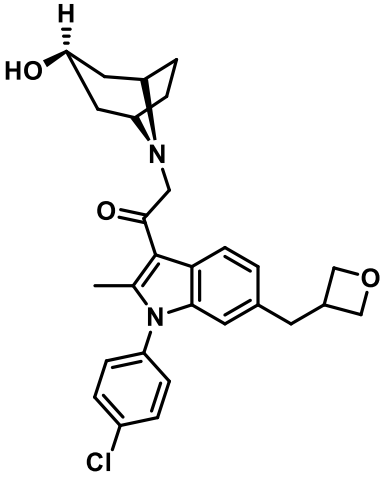
R_v é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

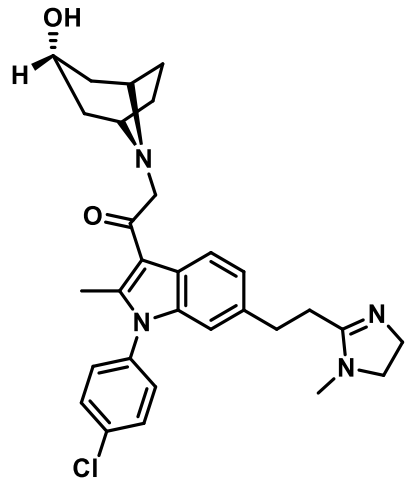
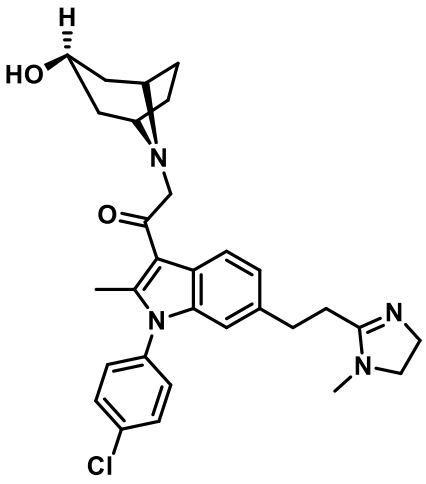
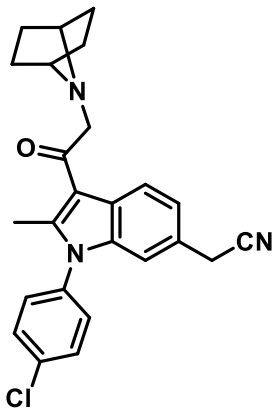
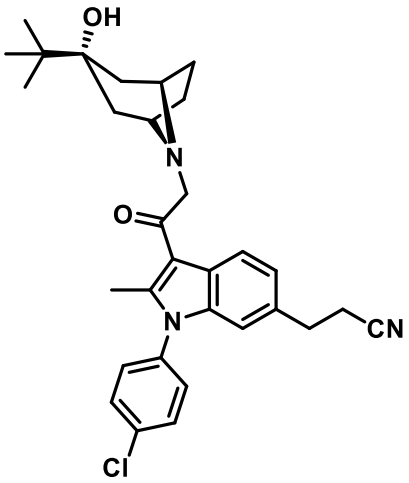
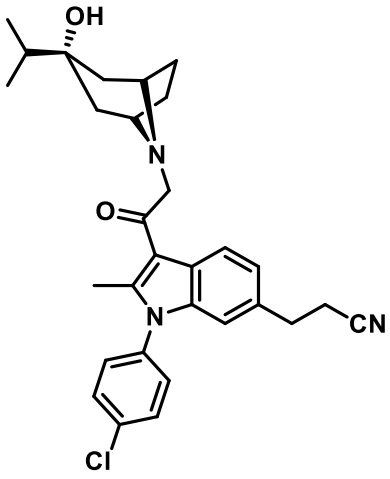
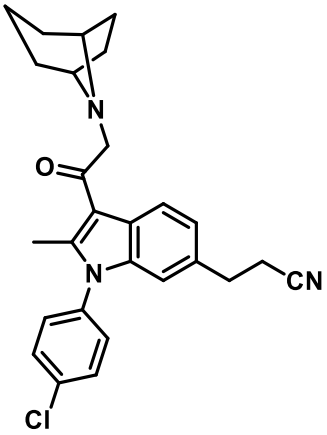
14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

1A		**2A**	
3A		**4A**	
5A		**6A**	

8A		**10A**	
11A		**12A**	
13A		**15A**	

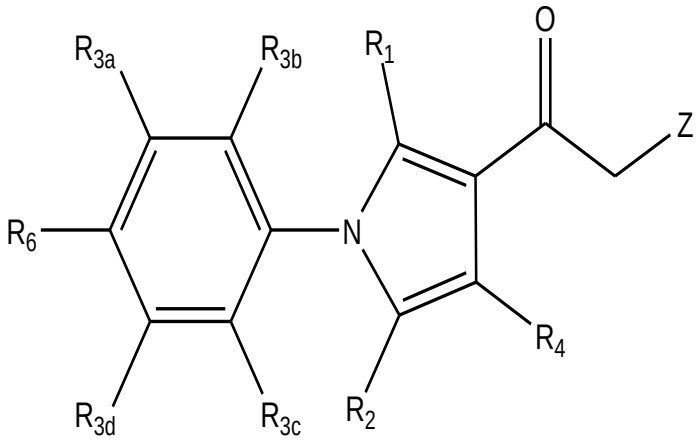
16A		**17A**	
18A		**19A**	
20A		**21A**	

22A		**23A**	
24A		**25A**	
26A		**27A**	

28A		**29A**	
30A		**31A**	
32A		**33A**	

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo;

15. COMPOSTO, caracterizado por possuir a Fórmula (III),



(III);

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; em que:

R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e halo;

R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, CN e halo;

R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, halo e CN;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, halo e CN; e

Z é um N-heterocíclico em ponte de 6 a 12 membros opcionalmente substituído;

em que substituintes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 e R_6 opcionalmente substituídos são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila, C_2-C_{10} alcenila, C_2-C_{10} alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12} cicloalcenila, arila, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico e heteroarila;

cada R_c é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_1-C_{10} alcóxi opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou dois grupos R_d geminais serem tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um heterocíclico opcionalmente substituído ou uma heteroarila opcionalmente substituída; e

cada n ser independentemente 0, 1 ou 2.

16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15,

caracterizado pelos substituintes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} e R_5 opcionalmente substituídos serem, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, $Si(R_c)_3$ heterociclila e heteroarila.

17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_1 ser hidrogênio ou C_1-C_{10} alquila.

18. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_1 ser metila.

19. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_{3a}. R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} serem, cada um, hidrogênio.

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, cloro e CN.

21. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_6 ser CN ou halo.

22. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_6 ser Cl.

23. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por:

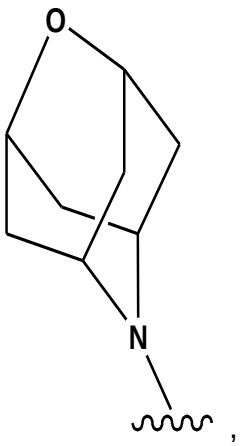
R_1 ser metila;

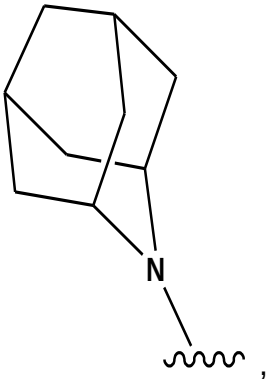
R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} e R_{3d} serem, cada um, hidrogênio;

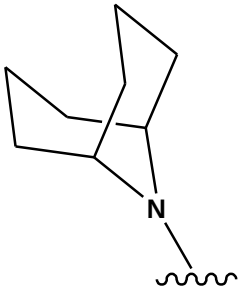
R_4 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, cloro e CN; e

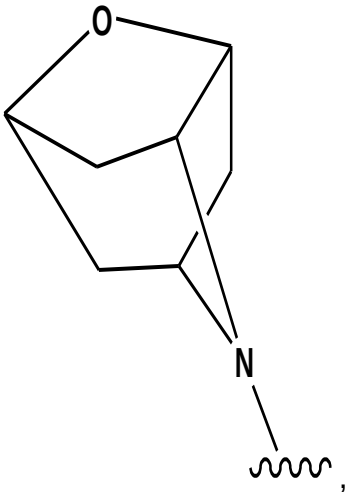
R_6 ser CN ou cloro.

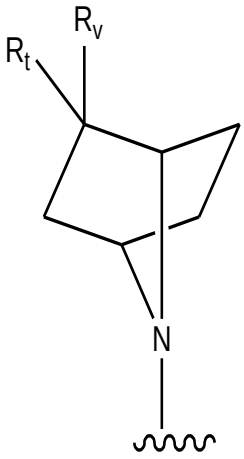
24. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por Z ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

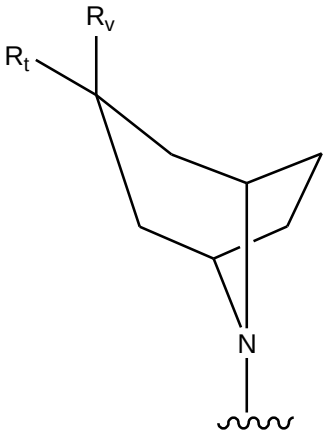


,


,




,


e


, em que

R_t é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_4 alcenila opcionalmente substituída, OR_{c2} e $C(O)OR_{e2}$, em que

cada R_{c2} e R_{e2} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalcenila, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída; e

R_v é hidrogênio ou C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída.

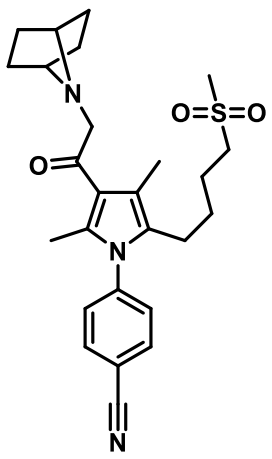
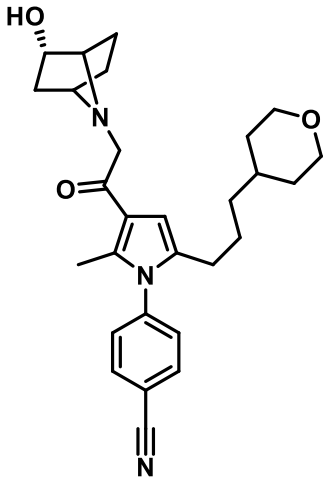
25. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por R_t ser hidroxila e R_v ser hidrogênio selecionado.

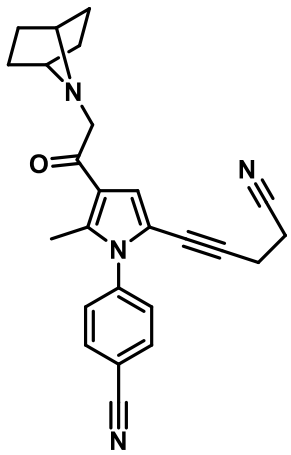
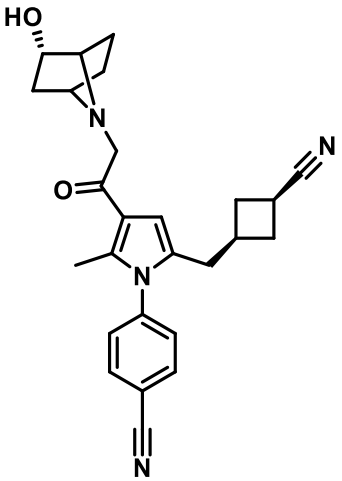
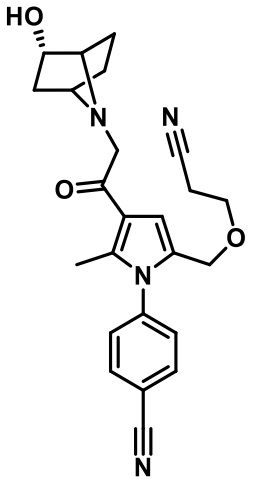
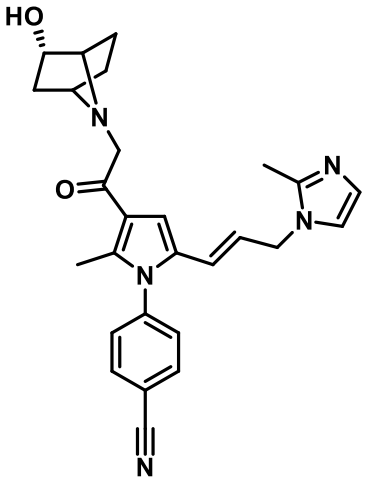
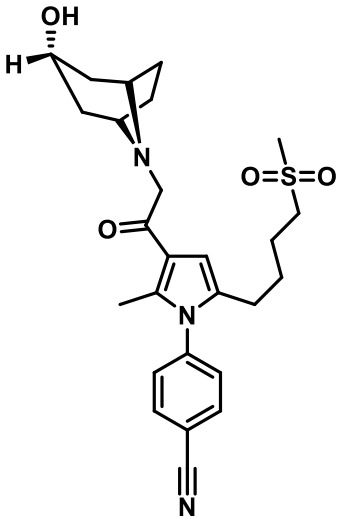
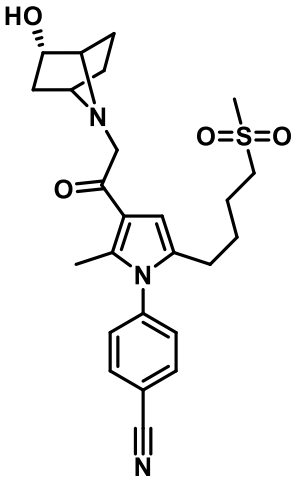
26. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por R_t ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, metanol, metila, trifluorometila, O-CF_3 e metóxi.

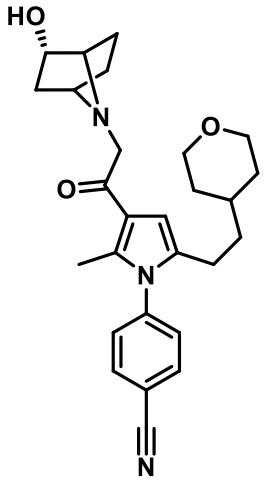
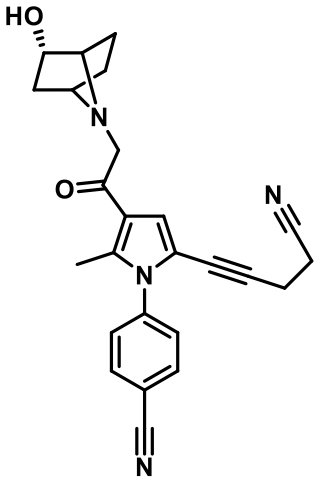
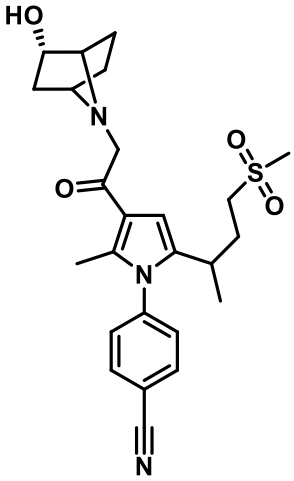
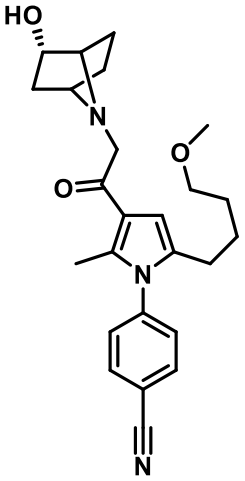
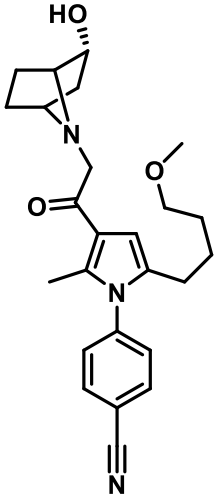
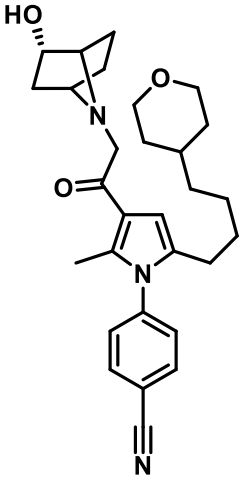
27. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alcenila opcionalmente substituída, C_2-C_{10} alquinila opcionalmente substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_3-C_{12}, cicloalcenila opcionalmente substituída, heterocíclico de 4 a 12 membros opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila de 4 a 12 membros opcionalmente substituída, halo e CN.

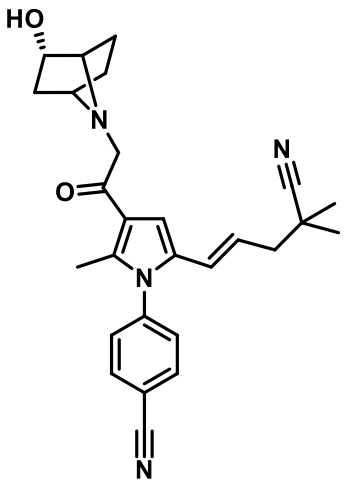
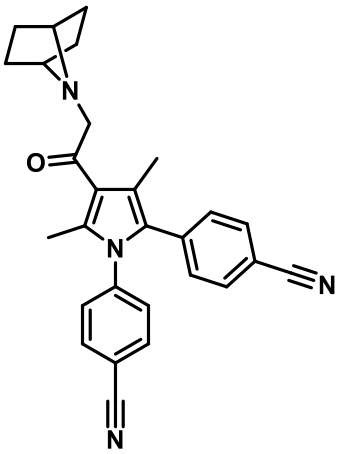
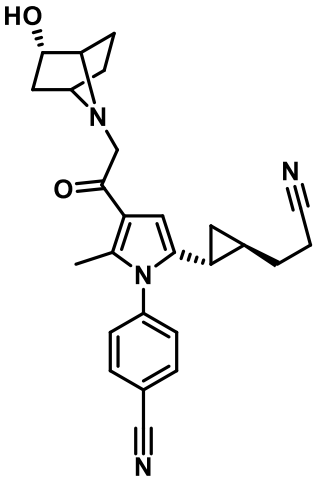
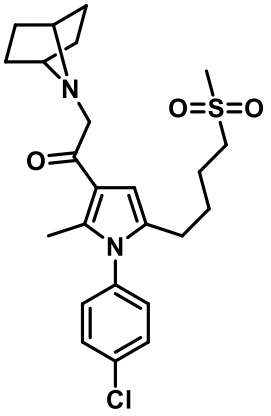
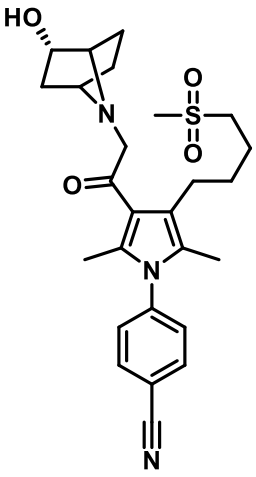
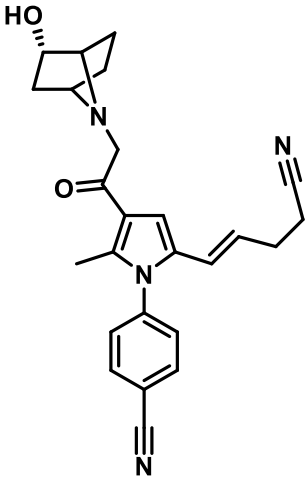
28. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelos substituintes de R_2 opcionalmente substituído serem, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, $Si(R_c)_3$, heterociclila e heteroarila.

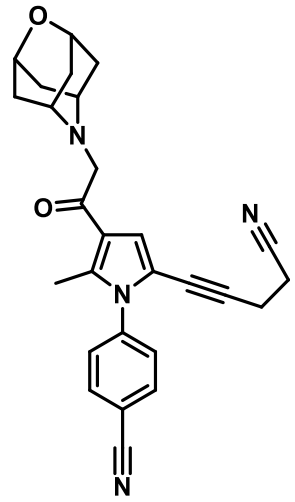
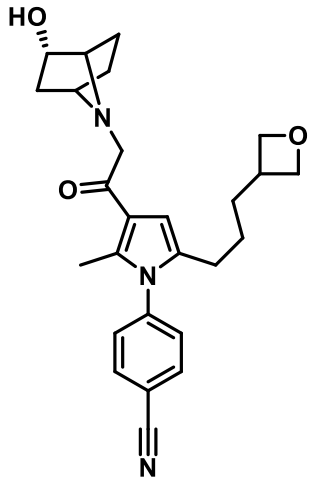
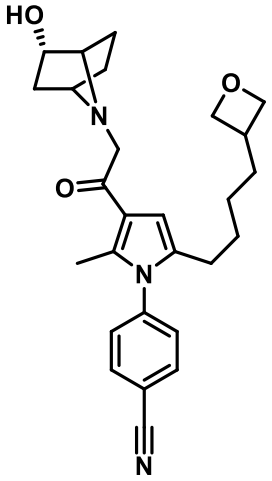
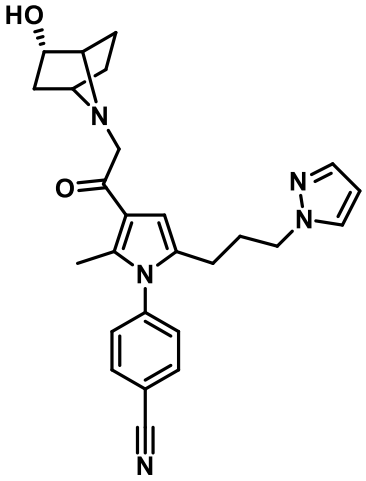
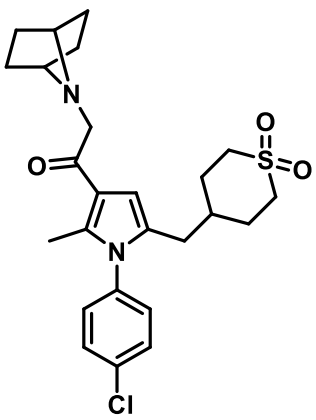
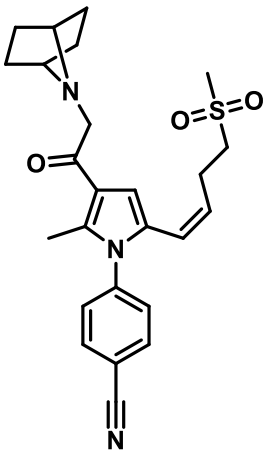
29. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

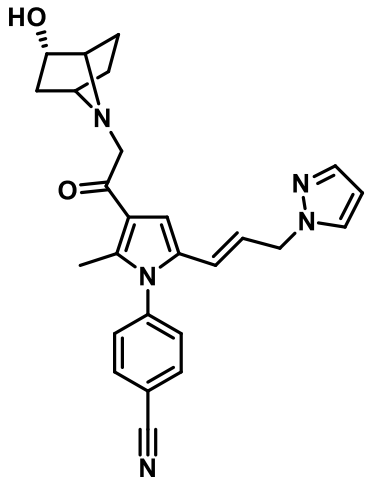
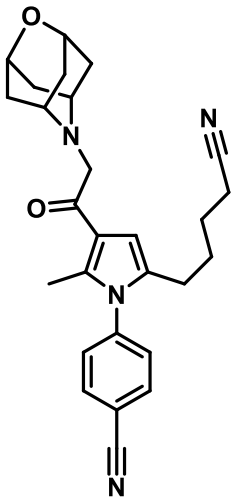
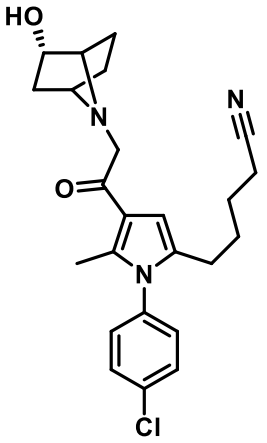
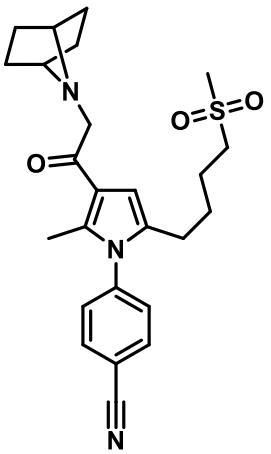
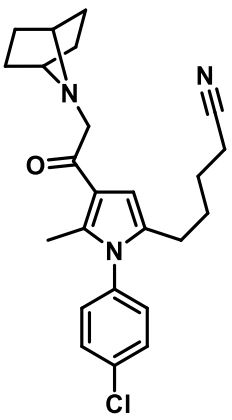
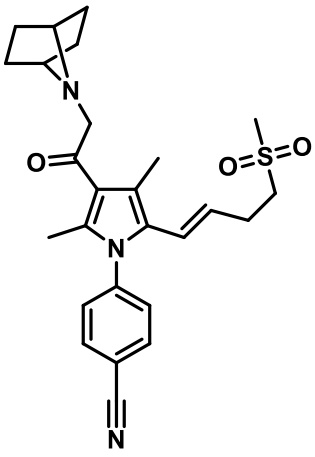
1B		**2B**	

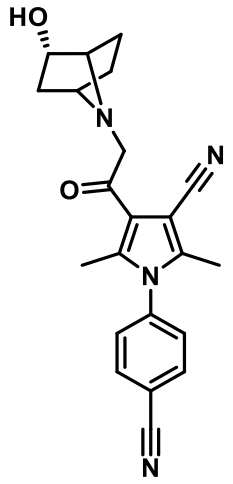
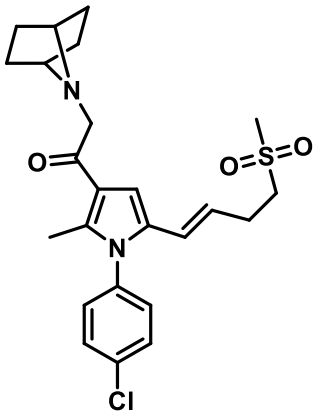
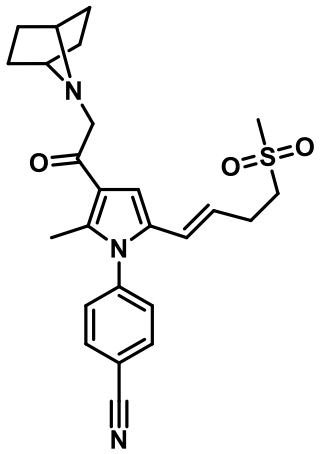
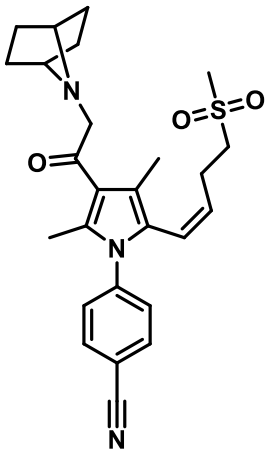
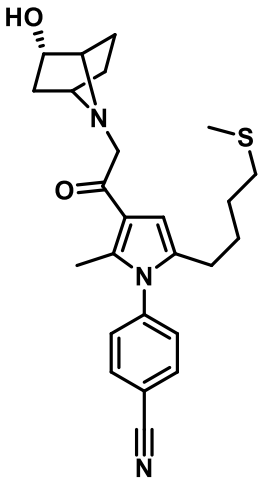
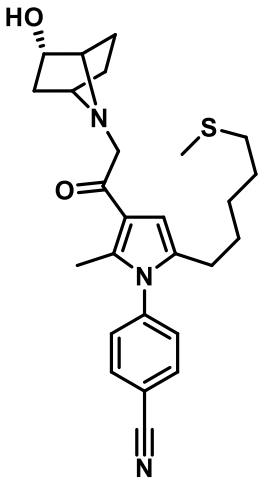
3B		**4B**	
5B		**6B**	
7B		**8B**	

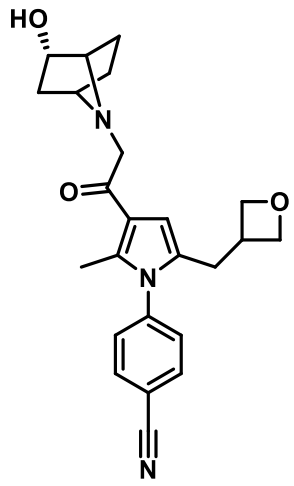
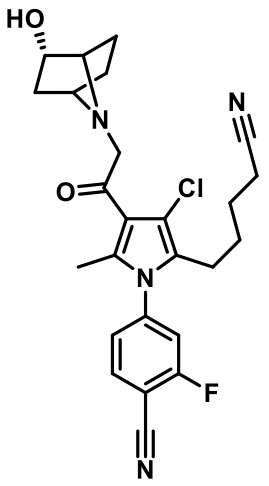
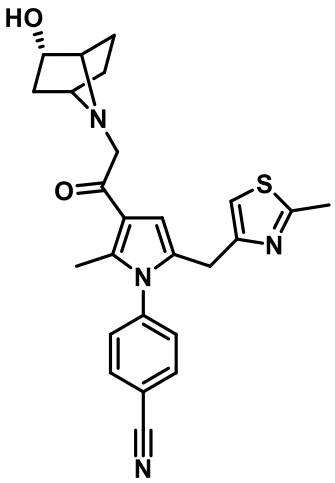
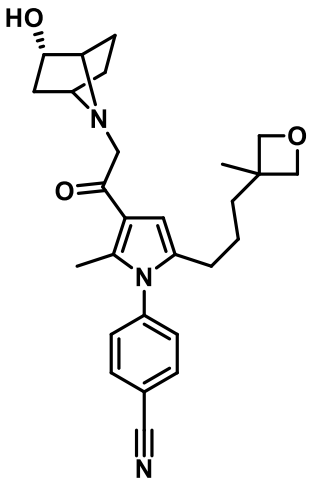
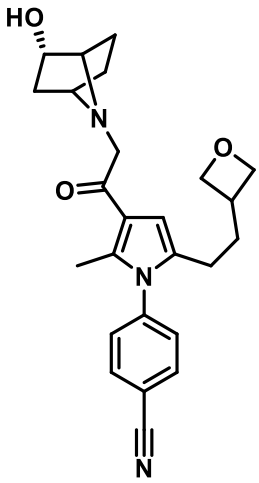
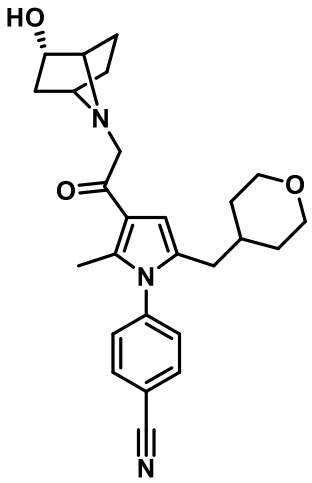
9B		**10B**	
11B		**12B**	
13B		**14B**	

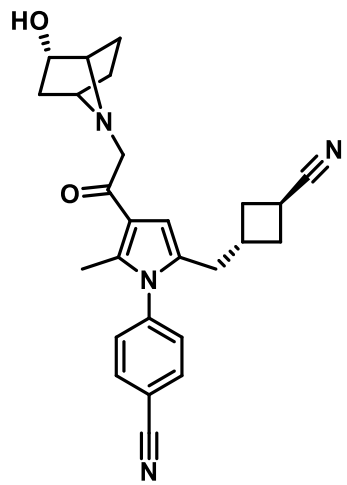
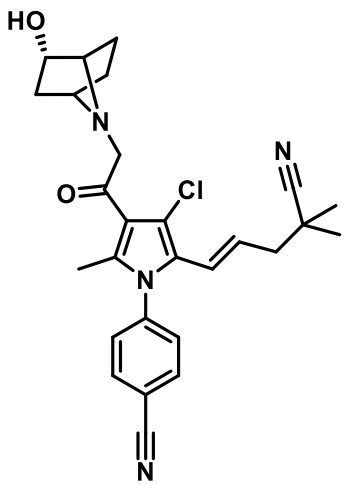
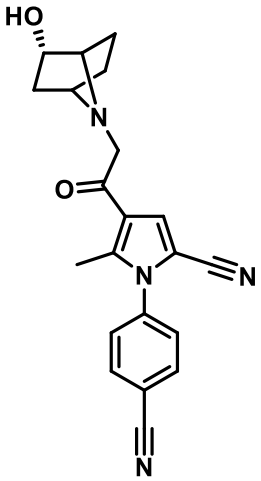
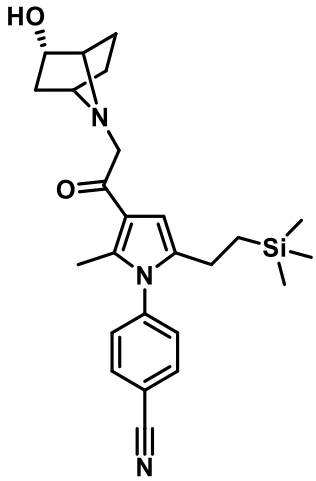
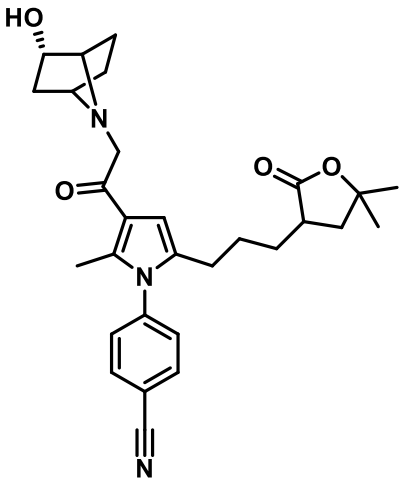
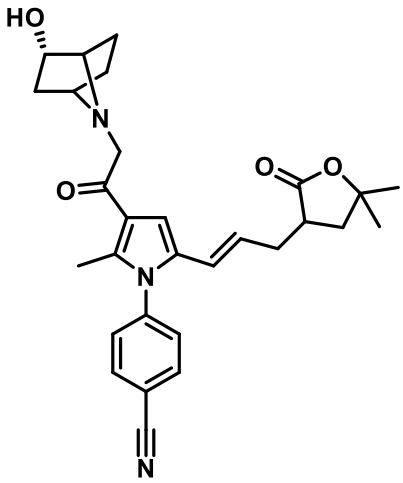
15B		**16B**	
17B		**18B**	
19B		**20B**	

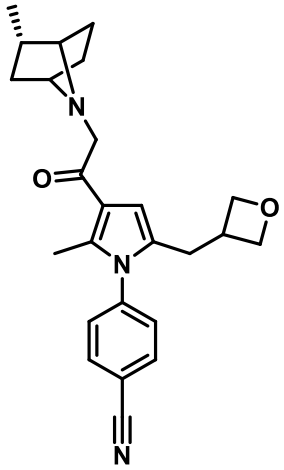
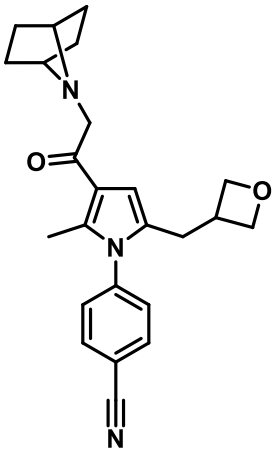
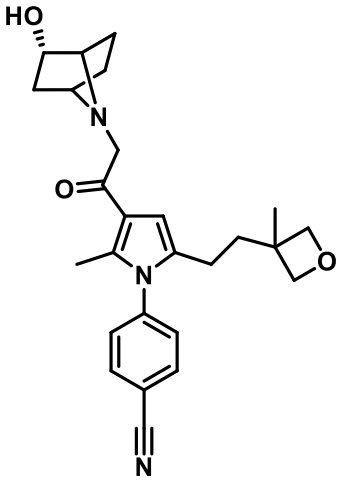
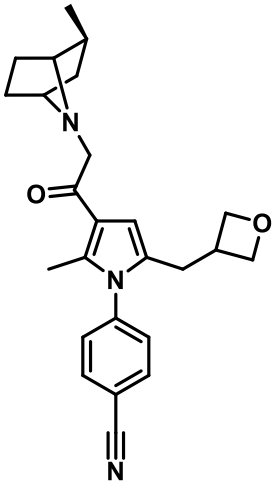
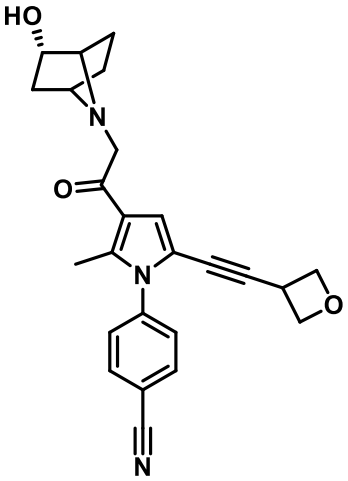
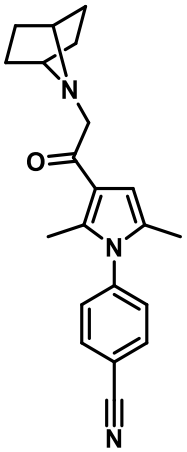
21B		**22B**	
23B		**24B**	
25B		**26B**	

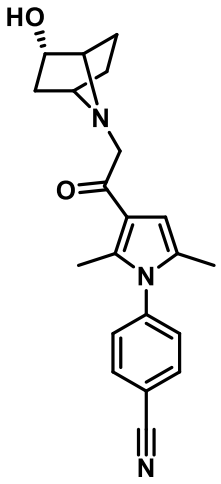
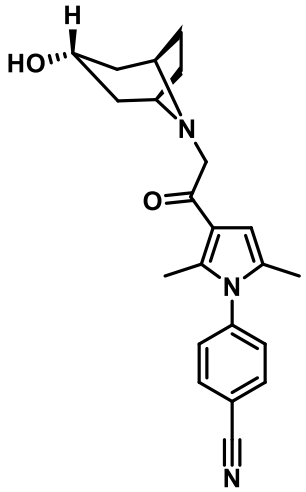
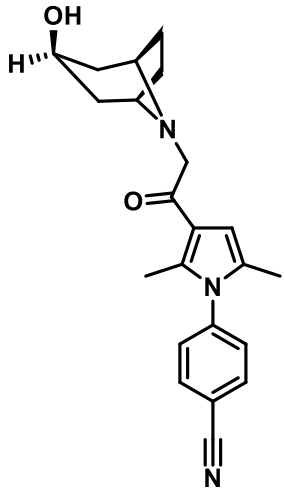
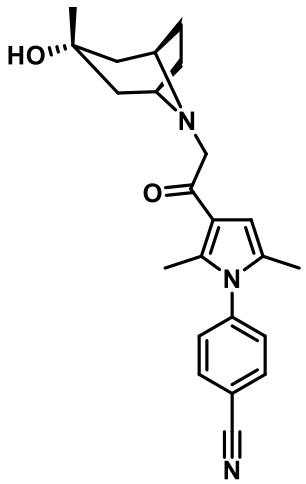
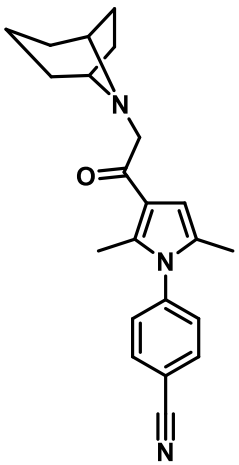
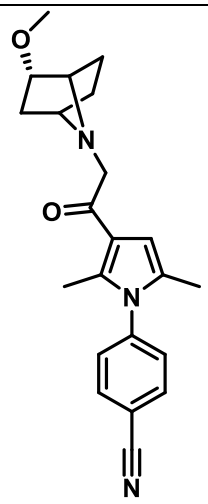
27B		**28B**	
29B		**30B**	
31B		**32B**	

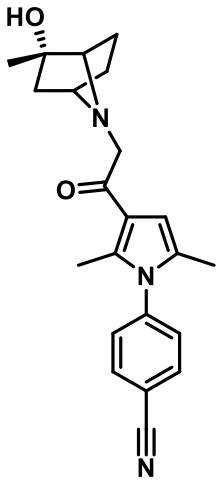
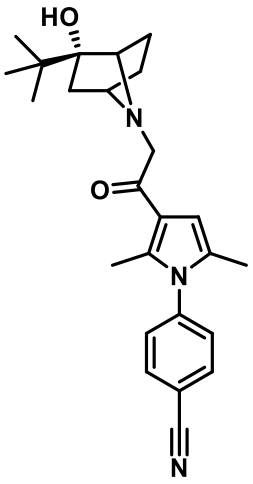
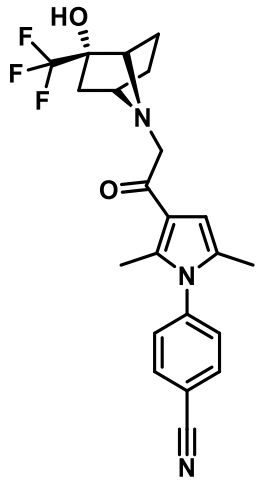
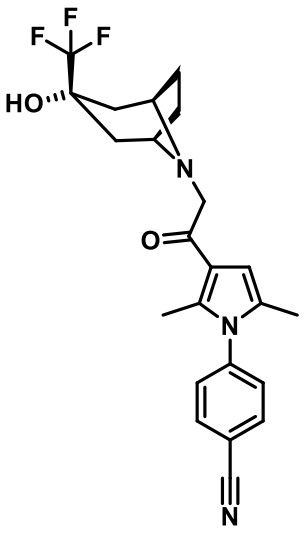
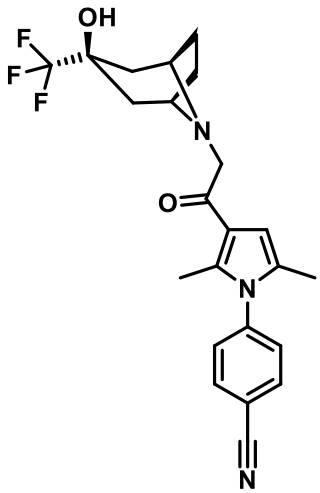
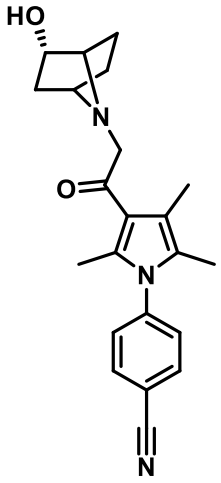
33B		**34B**	
35B		**36B**	
37B		**38B**	

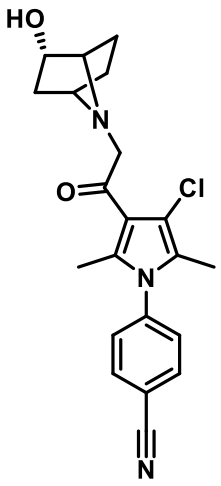
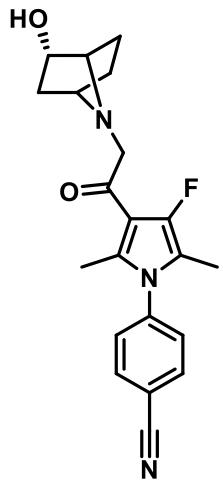
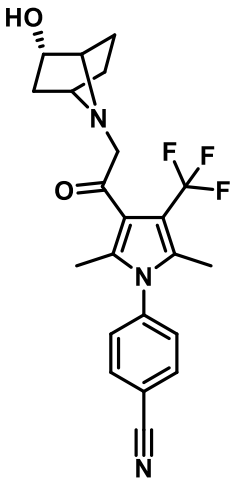
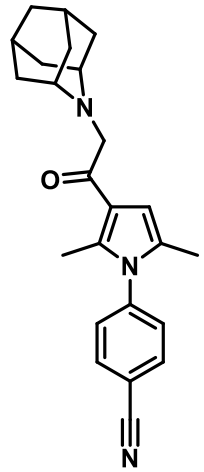
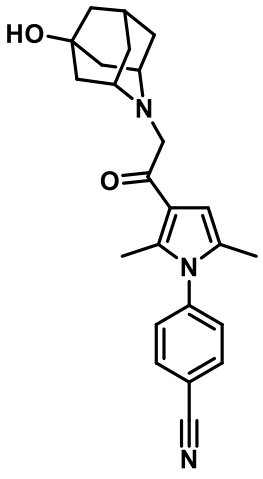
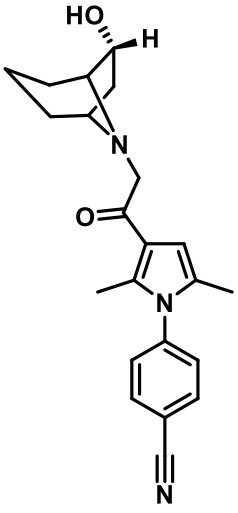
39B		**40B**	
41B		**42B**	
43B		**44B**	

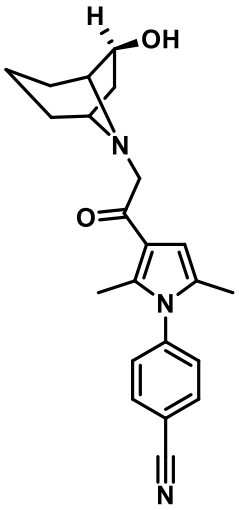
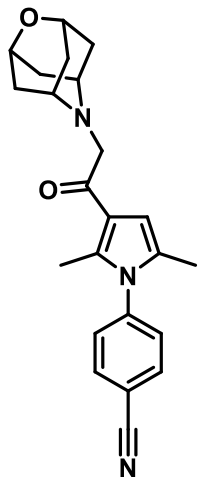
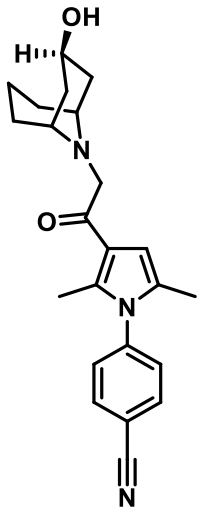
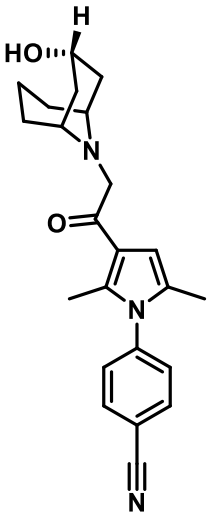
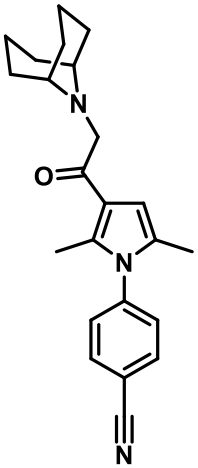
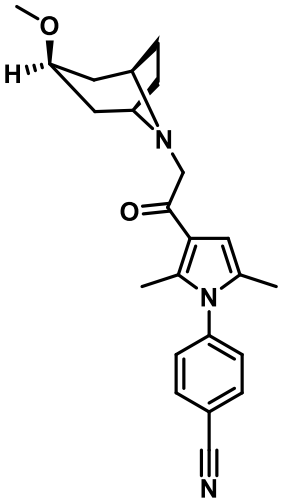
45B		**46B**	
47B		**50B**	
51B		**52B**	

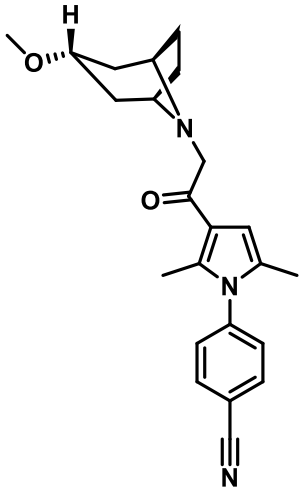
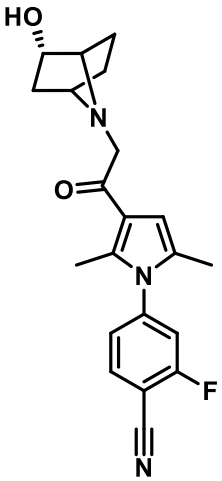
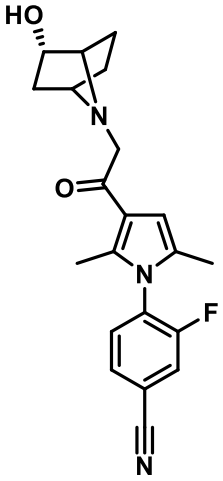
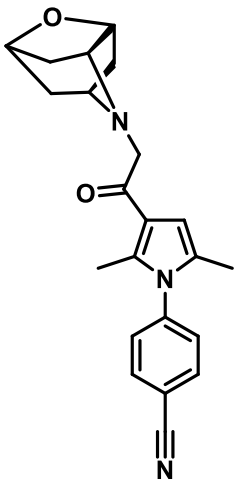
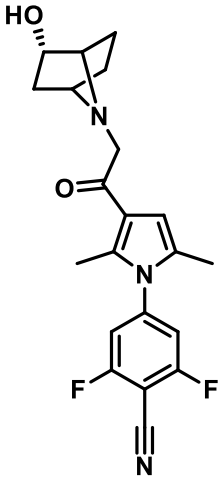
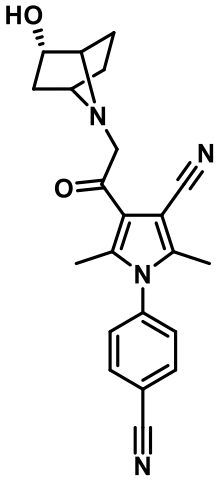
53B		**54B**	
55B		**56B**	
57B		**63B**	

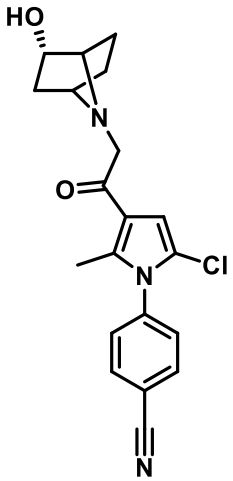
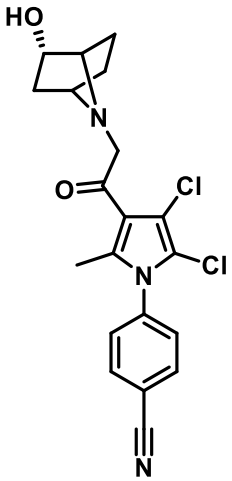
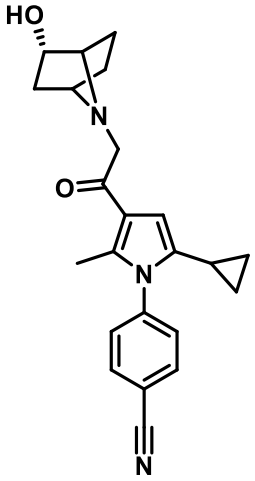
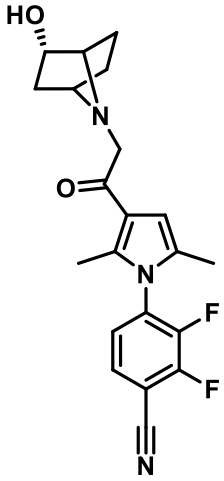
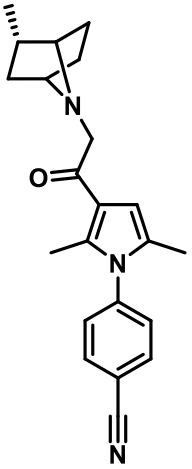
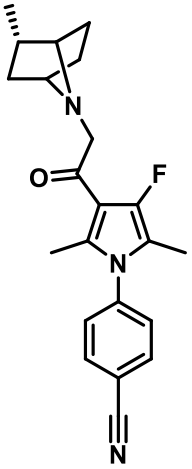
64B		**66B**	
67B		**68B**	
69B		**70B**	

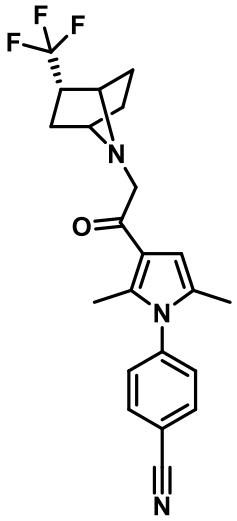
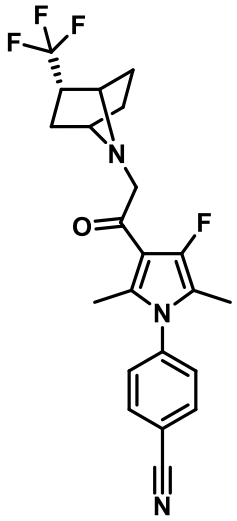
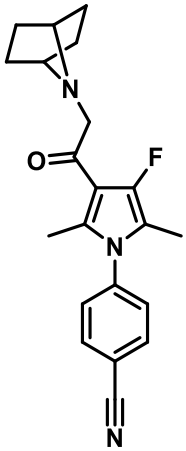
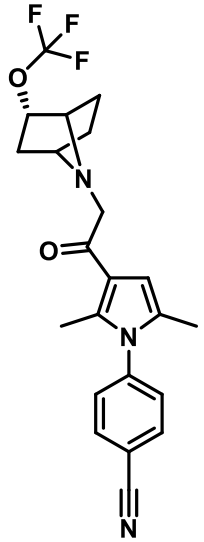
71B		**72B**	
73B		**74B**	
75B		**76B**	

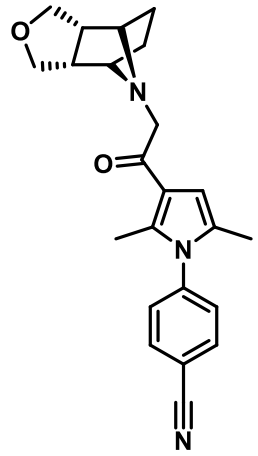
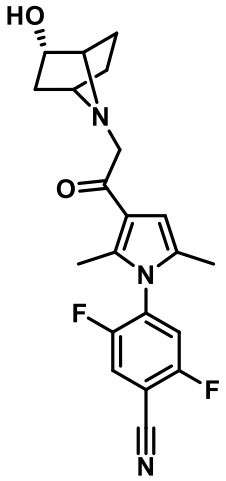
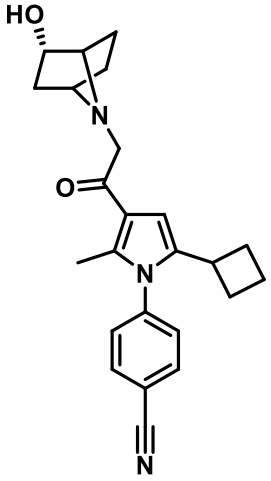
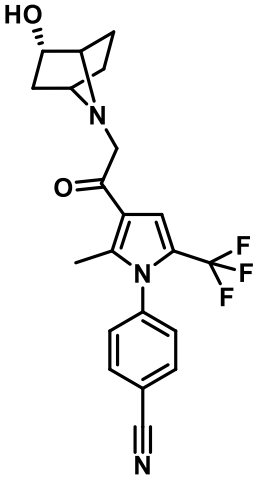
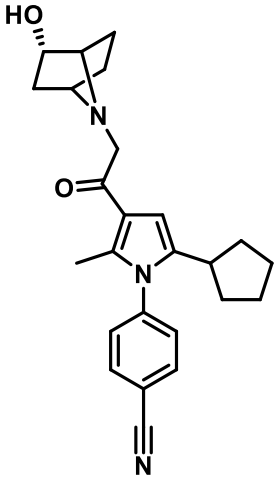
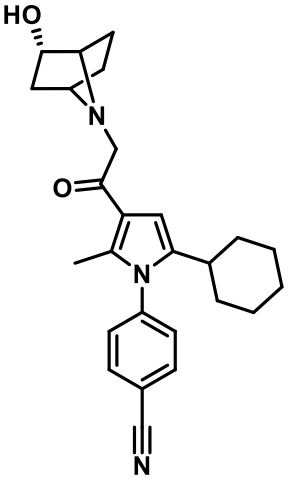
77B		**78B**	
79B		**80B**	
81B		**82B**	

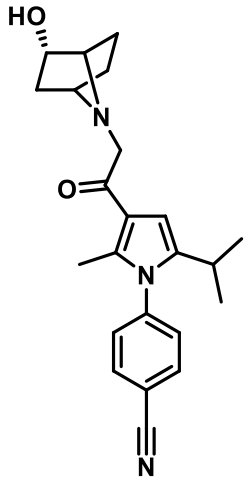
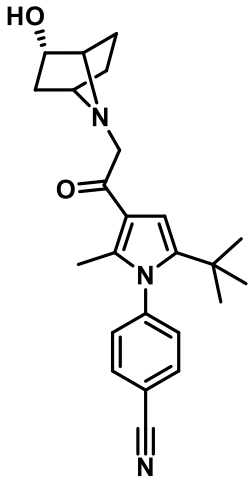
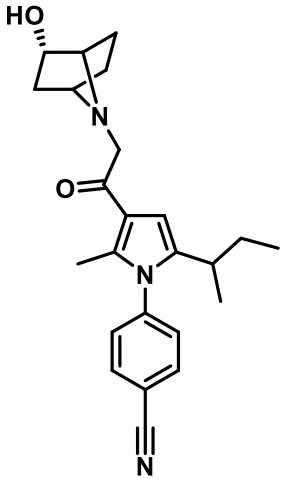
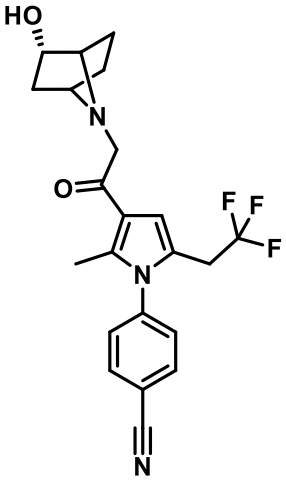
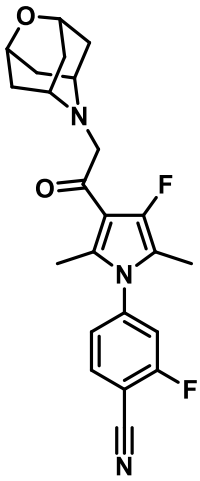
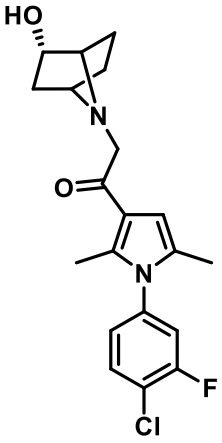
83B		**84B**	
85B		**86B**	
87B		**88B**	

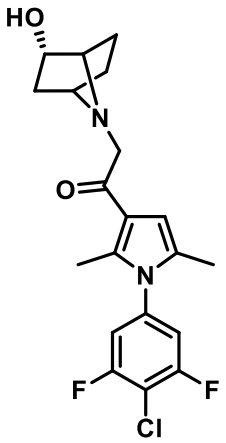
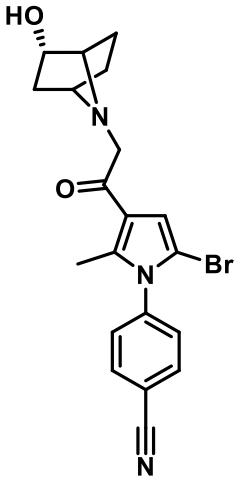
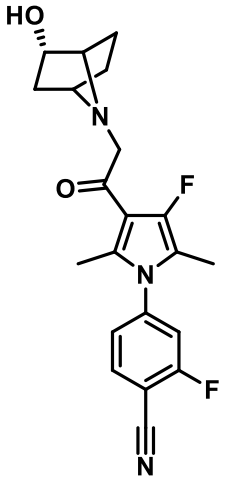
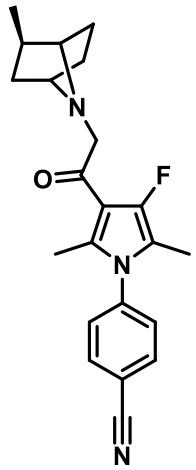
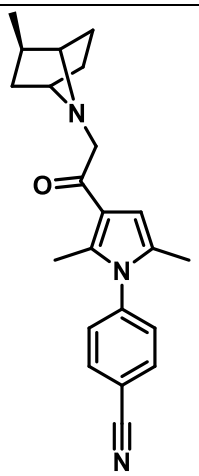
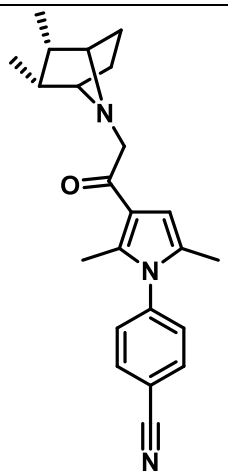
89B		**90B**	
91B		**92B**	
94B		**95B**	

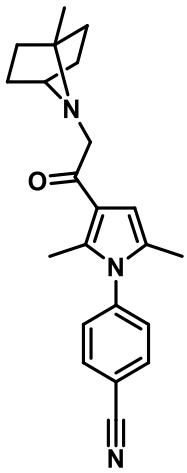
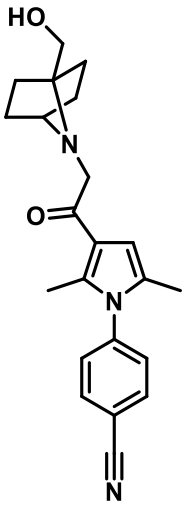
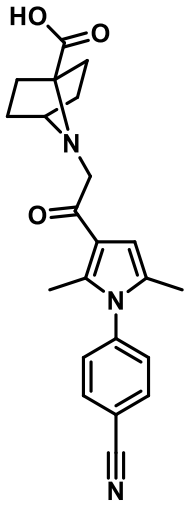
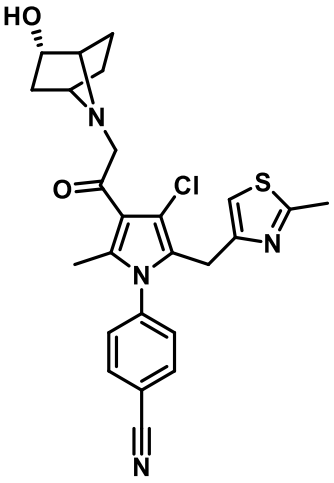
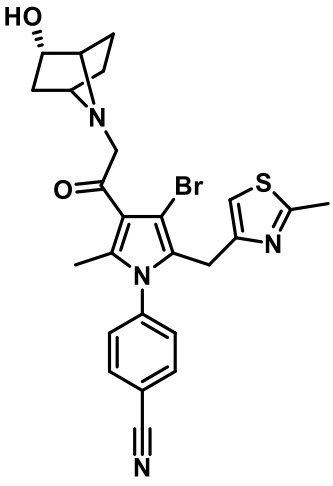
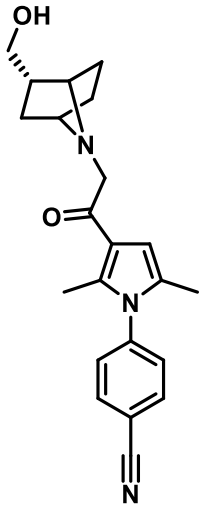
96B		**97B**	
98B		**99B**	
100B		**101B**	

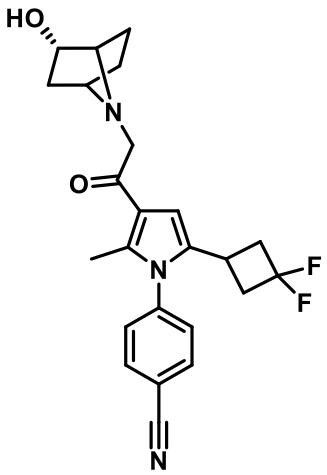
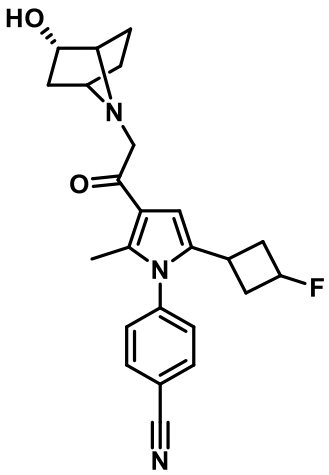
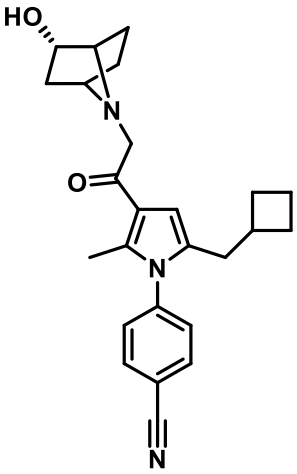
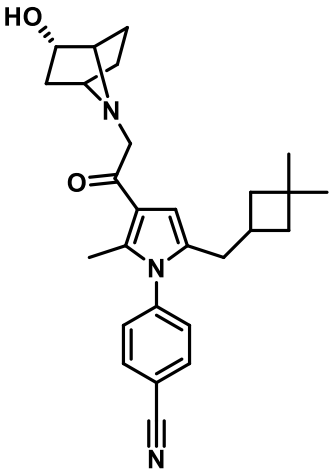
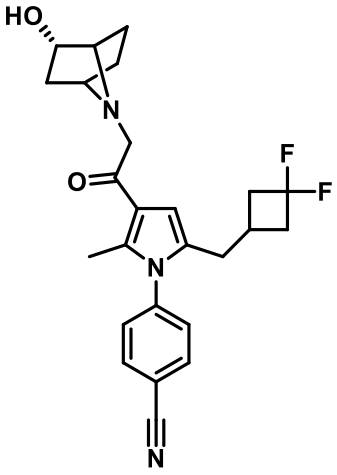
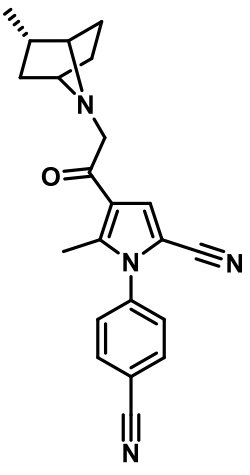
102B		**103B**	
104B		**105B**	

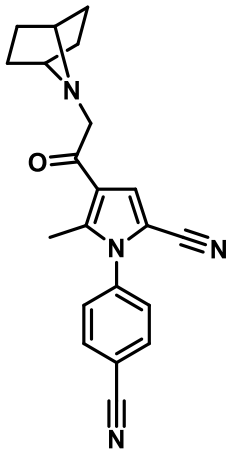
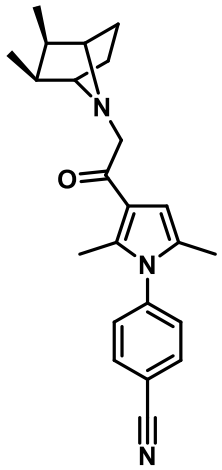
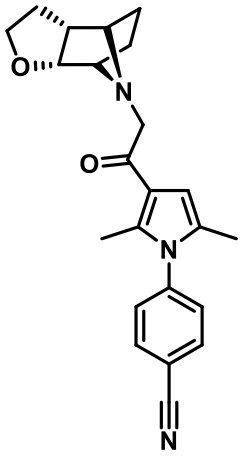
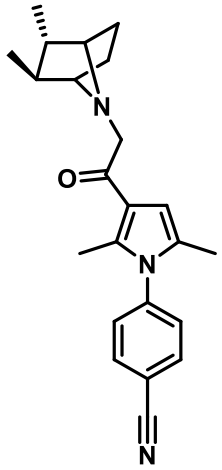
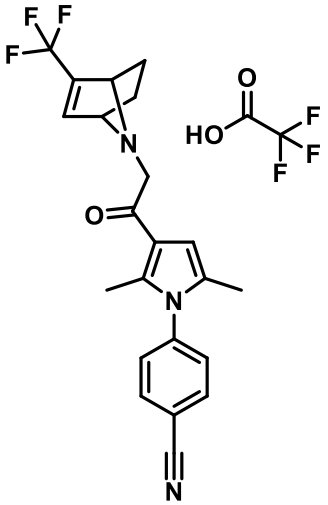
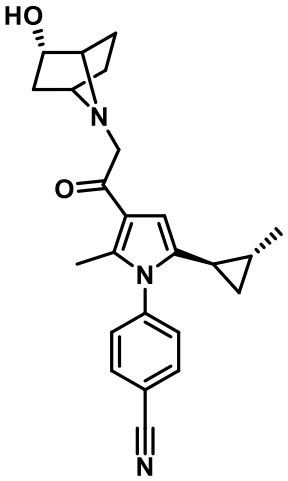
106B		**107B**	
108B		**109B**	
110B		**111B**	

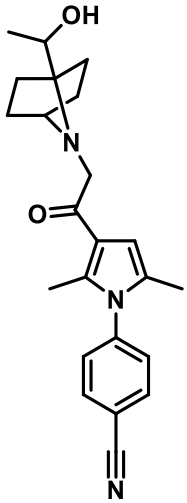
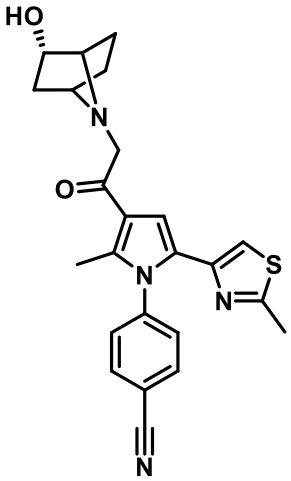
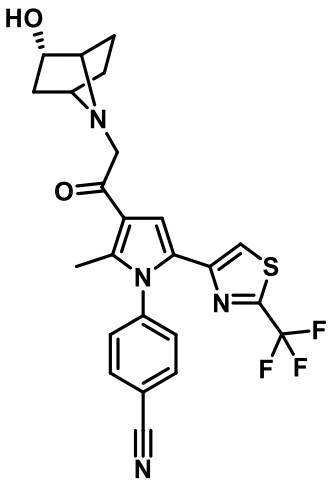
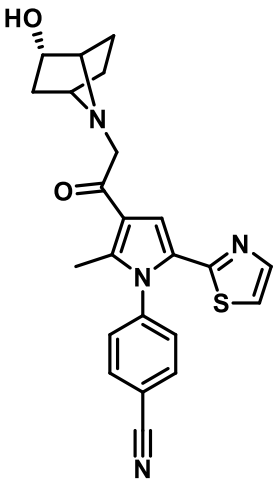
112B		**113B**	
114B		**115B**	
116B		**117B**	

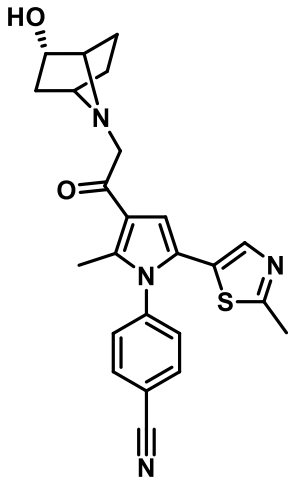
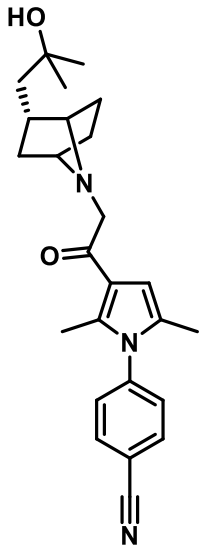
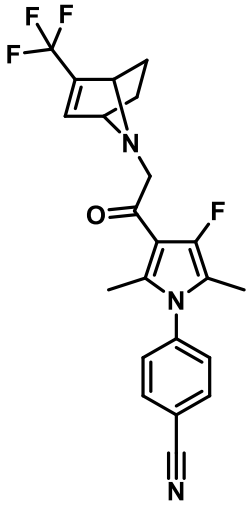
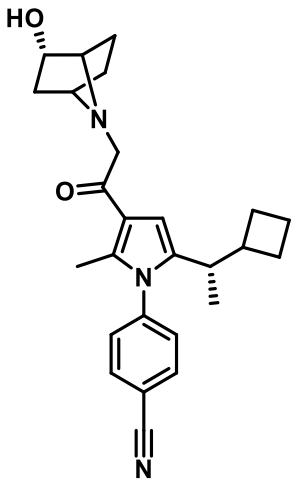
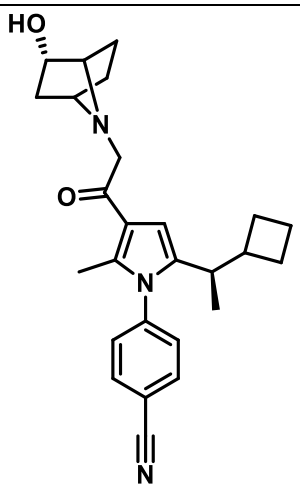
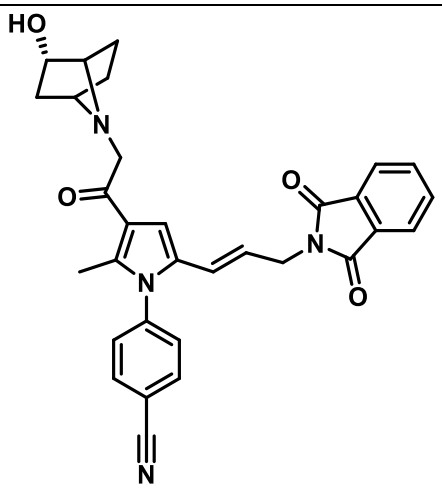
118B		**119B**	
120B		**121B**	
122B		**124B**	

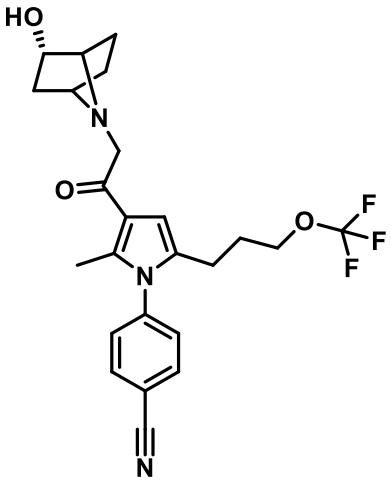
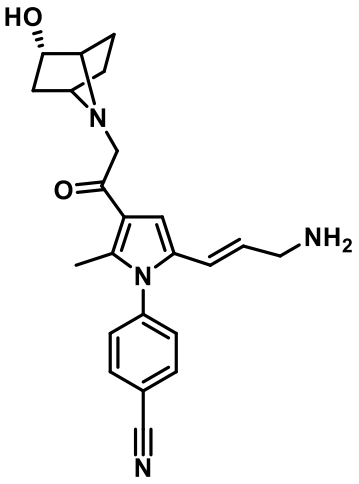
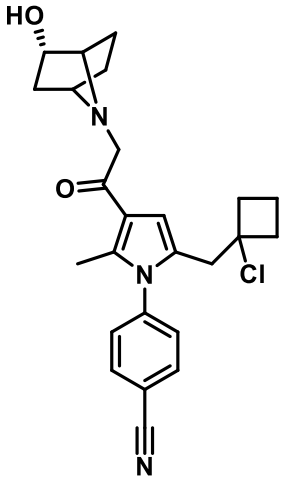
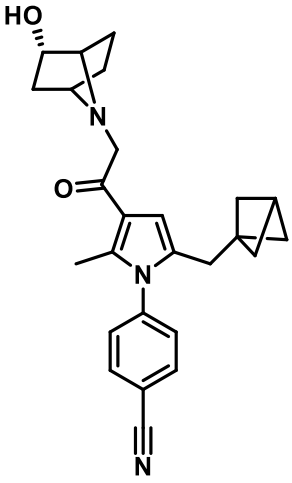
125B		**126B**	
127B		**128B**	
129B		**130B**	

131B		**132B**	
133B		**134B**	
135B		**136B**	

137B		**138B**	
139B		**140B**	
141B		**142B**	

143B		**144B**	
145B		**146B**	

147B		**148B**	
149B		**150B**	
151B		**153B**	

155B		**156B**	
157B		**158B**	

ou um sal, solvato, clatrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 29, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

31. MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE que sofre de uma condição associada a uma disfunção na proteostase, caracterizado por compreender administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 29.

32. MÉTODO, caracterizado por ser para preparação de um composto, conforme definido na reivindicação 1.

33. MÉTODO, caracterizado por ser para preparação de um composto, conforme definido na reivindicação 15.

RESUMO

“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE”

A presente invenção é direcionada a compostos com a Fórmula (Ib) ou a Fórmula (III) e sais, solvatos e clatratos farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, composições dos mesmos, bem como para o uso dos referidos compostos em métodos para o tratamento de uma condição associada a uma disfunção na proteostase.