



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

(11) BR 112015004192-2 B1



(22) Data do Depósito: 28/08/2013

(45) Data de Concessão: 09/02/2021

(54) Título: SULFAMOÍL-ARILAMIDAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DA HEPATITE B

(51) Int.Cl.: C07D 309/14; C07D 231/14; C07D 333/46; C07C 311/37; C07D 295/26; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/09/2012 EP 12185055.6; 28/02/2013 EP 13157230.7; 28/05/2013 EP 13169574.4; 28/08/2012 EP 12182076.5; 31/10/2012 EP 12190837.0.

(73) Titular(es): JANSSEN SCIENCES IRELAND UC.

(72) Inventor(es): KOEN VANDYCK; PIERRE JEAN-MARIE BERNARD RABOISSON; WIM GASTON VERSCHUEREN; STEFAAN JULIEN LAST; GEERT ROMBOUTS.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013067821 de 28/08/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/033170 de 06/03/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/02/2015

(57) Resumo: SULFAMOÍL-ARILAMIDAS E O SEU USO COMO MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B. Inibidores da replicação do HBV da Fórmula (I) incluindo suas formas estereoquimicamente isoméricas, e sais, hidratos, solvatos, em que B, R1, R2 e R4 têm o significado como definido aqui. A presente invenção se relaciona também com composições farmacêuticas contendo estes inibidores e com seu uso, sozinhas ou em combinação com outros inibidores do HBV, na terapia contra o HBV.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SUL-FAMOÍL-ARILAMIDAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DA HEPATITE B**".

Técnica Antecedente

[0001] O vírus da Hepatite B (HBV) é um vírus de DNA parcialmente de dupla fita (dsDNA), com envelope da família dos Hepadnavírus (*Hepadnaviridae*). O seu genoma contém 4 grelhas de leitura sobrepostas: o gene do pré-núcleo/núcleo; o gene da polimerase; os genes L, M, e S, que codificam as 3 proteínas do envelope; e o gene X.

[0002] Após infecção, o genoma de DNA parcialmente de dupla fita (o DNA circular relaxado; rcDNA) é convertido em um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) no núcleo da célula hospedeira e os mRNAs virais são transcritos. Uma vez em cápside, o RNA pré-genômico (pgRNA), que também codifica a proteína do núcleo e Pol, serve como o molde para transcrição reversa, que regenera o genoma parcialmente de dsDNA (rcDNA) na nucleocápside.

[0003] O HBV tem causado epidemias em partes da Ásia e África, e é endêmico na China. O HBV infetou aproximadamente 2 mil milhões de pessoas globalmente, das quais aproximadamente 350 milhões de pessoas desenvolveram infecções crônicas. O vírus causa a doença hepatite B e a infecção crônica está relacionada com um risco fortemente aumentado do desenvolvimento cirrose e carcinoma hepatocelular.

[0004] A transmissão do vírus da hepatite B resulta de exposição a sangue ou fluidos corporais infectados, enquanto DNA viral foi detetado na saliva, lágrimas, e urina de transportadores crônicos com elevado título de DNA no soro.

[0005] Existe uma vacina eficaz e bem tolerada, mas opções de tratamento direto estão correntemente limitadas a interferon e aos se-

guintes antivirais; tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina.

[0006] Adicionalmente, as heteroarildi-hidropirimidinas (HAPs) foram identificadas como uma classe de inibidores do HBV em cultura de tecidos e modelos animais (Weber *et al.*, *Antiviral Res.* 54: 69-78).

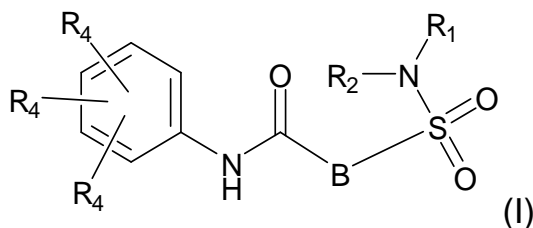
[0007] WO2013/006394, publicada a 10 de janeiro, 2013, e WO2013/096744, publicada a 27 de junho, 2013 se relacionam com subclasses de Sulfamoíl-arilamidas ativas contra o HBV.

[0008] Entre os problemas que os antivirais dirigidos ao HBV podem encontrar estão toxicidade, mutagenicidade, falta de seletividade, fraca eficácia, fraca biodisponibilidade e dificuldade de síntese.

[0009] Existe uma necessidade de inibidores do HBV adicionais que consigam ultrapassar pelo menos uma destas desvantagens ou que tenham vantagens adicionais tais como potência aumentada ou uma janela de segurança aumentada.

Descrição da Invenção

[00010] A presente invenção se relaciona com compostos da Fórmula (I)



[00011] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[00012] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00013] R_1 representa hidrogênio ou alquila C_1-C_3 ;

[00014] R_2 representa alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , alquila $C_1-C_6-R_5$, $C(=O)-R_5$, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , uma fração di-hidro-indenila ou tetra-hidronaftalenila opcionalmente substituída por OH, ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros, alquila $C_1-C_6-R_5$ ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 oxi, alquila C_1-C_4 oxicarbonila, oxo, $C(=O)$ -alquila C_1-C_3 , alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 ;

[00015] Ou R_1 e R_2 , em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam um anel bicíclico ou com ponte de 6-10 membros ou um anel saturado com 5-7 membros, contendo tal fração anel bicíclico, em ponte ou saturado opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 oxi, alquila C_1-C_4 oxicarbonila, oxo, $C(=O)$ -alquila C_1-C_3 , alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 ;

[00016] Cada R_4 é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 oxi, alquila C_1-C_4 , alquenila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , $HC\equiv C$ ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N, tal alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída por OH;

[00017] R_5 representa alquila C_1-C_6 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , fenila, piridila ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do gru-

po consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00018] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[00019] A invenção se relaciona adicionalmente com uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), e um transportador farmaceuticamente aceitável.

[00020] A invenção se relaciona também com os compostos da Fórmula (I) para uso como um medicamento, preferencialmente para uso na prevenção ou tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero.

[00021] Em um aspecto adicional, a invenção se relaciona com uma combinação de um composto da Fórmula (I), e outro inibidor do HBV.

Definições

[00022] O termo "alquila C₁₋₃", como um grupo ou parte de um grupo, se refere a um radical de hidrocarbila da Fórmula C_nH_{2n+1} em que n é um número variando de 1 a 3. No caso de alquila C₁₋₃ estar acoplada a um radical adicional se refere a uma Fórmula C_nH_{2n}. Os grupos alquila C₁₋₃ compreendem de 1 a 3 átomos de carbono, mais preferencialmente 1 a 2 átomos de carbono. Alquila C₁₋₃ inclui todos os grupos alquila lineares, ou ramificados com entre 1 e 3 átomos de carbono, e inclui assim, tal como por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *i*-propila.

[00023] Alquila C₁₋₄, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono tais como o grupo definido para alquila C₁₋₃ e butila e similares.

[00024] Alquila C₁₋₆, como um grupo ou parte de um grupo, define

radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono tais como os grupos definidos para alquila C₁₋₄ e pentila, hexila, 2-metilbutila e similares.

[00025] Alquenila C₁₋₄, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla em qualquer posição possível. Exemplos de tais alquenilas são etenila, propenila, 1-butenila, 2-butenila. Alquenila C₁₋₆, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla.

[00026] O termo "alquila C₁₋₃oxi", como um grupo ou parte de um grupo, se refere a um radical tendo a Fórmula -OR^b em que R^b é alquila C₁₋₃. Exemplos não limitantes de alquila C₁₋₃oxi adequado incluem metiloxi (também metoxi), etiloxi (também etoxi), propiloxi e isopropiloxi.

[00027] O termo oxo, C(=O), ou carbonila se refere a um grupo composto por um átomo de carbono ligado duplamente a um átomo de oxigênio.

[00028] Como usado aqui, o termo "anel saturado de 3-7 membros" significa hidrocarboneto cíclico saturado com 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono e é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

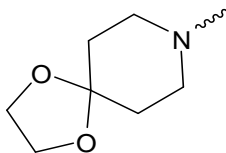
[00029] Tal anel saturado contém opcionalmente um ou mais heteroátomos, tal que pelo menos um átomo de carbono esteja substituído por um heteroátomo selecionado de N, O e S, em particular de N e O. Exemplos incluem oxetano, azetidina, tetra-hidro-2H-piranila, piperidinila, tetra-hidrofuranila, morfolinila e pirrolidinila. É preferencial hidrocarboneto cíclico saturado com 3 ou 4 átomos de carbono e 1 átomo de oxigênio. Exemplos incluem oxetano e tetra-hidrofuranila.

[00030] Como usado aqui, o termo anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico ("arila") significa um hidrocarboneto cíclico aromático com 5 ou 6 átomos de carbono. Um exemplo preferencial de um grupo arila é fenila.

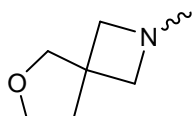
[00031] Tal anel saturado contém opcionalmente um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N ("heteroarila"). Para os propósitos da invenção, um grupo heteroarila necessita somente de ter algum grau de caráter aromático. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridinila, piridazinila, pirimidila, pirazila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, (1,2,3,-) e (1,2,4)-triazolila, pirazinila, pirimidinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, isoxazolila, e oxazolila. Um grupo heteroarila pode estar não substituído por substituído por um ou mais substituintes adequados.

[00032] Como usado aqui, o termo anel bicíclico de 6-10 membros indica um anel bicíclico saturado com 6-7-8-9 ou 10 átomos. Tal anel bicíclico saturado contém opcionalmente um ou mais heteroátomos, tal que pelo menos um átomo de carbono esteja substituído por um heteroátomo selecionado de N, O e S, em particular de N e O.

[00033] Exemplos de tal anel bicíclico de 6-10 membros como usado aqui são uma fração 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decila indicando um

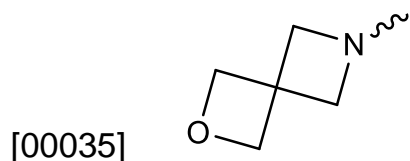


grupo com fórmula estrutural , uma fração 6-Oxa-2-azaspiro[3,4]octano indicando um grupo com fórmula estrutural

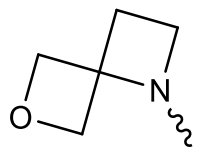


[00034] uma fração 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptila indicando um gru-

po com fórmula estrutural



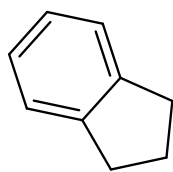
ou uma fração 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptila com fórmula estrutural



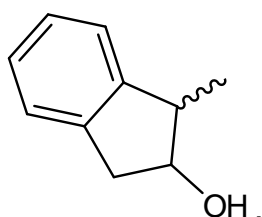
[00036] Como usado aqui, o termo anel em ponte de 6-10 membros indica um anel em ponte saturado com 6-7-8-9 ou 10 átomos. Tal anel bicíclico saturado contém opcionalmente um ou mais heteroátomos, tal que pelo menos um átomo de carbono esteja substituído por um heteroátomo selecionado de N, O e S, em particular de N e O. Um exemplo de tal anel em ponte de 6-10 membros como usado aqui é -oxabicyclo[2.2.1]heptano representado pela estrutura



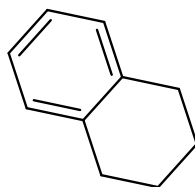
[00037] Como usado aqui, uma fração di-hidroindenila representa um grupo com fórmula estrutural



. Tal fração di-hidroindenila pode estar opcionalmente substituída por OH. Um exemplo como usado aqui, uma fração 2-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indenila, indica um grupo com fórmula estrutural



[00038] Como usado aqui, uma fração tetra-hidronaftalenila representa um grupo com fórmula estrutural



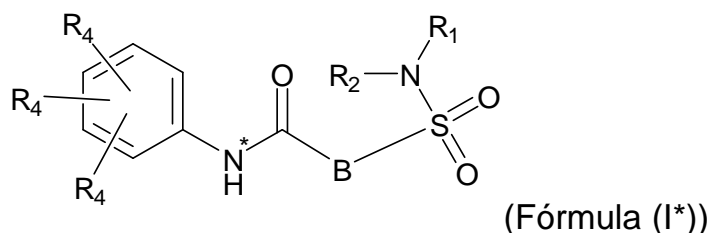
[00039] Se não indicado, para qualquer uma das frações acima, a anexação à estrutura principal pode ser em qualquer lugar em tal fração desde que seja quimicamente estável.

[00040] Deve ser notado que diferentes isômeros dos vários heterociclos podem existir no escopo das definições como usadas ao longo da especificação. Por exemplo, pirrolila pode ser 1H-pirrolila ou 2H-pirrolila.

[00041] O termo halo e halogênio é genérico para flúor, cloro, bromo ou iodo. Halogênios preferenciais são flúor e cloro.

[00042] Deve ser também notado que as posições do radical em qualquer fração molecular usada das definições podem ser em qualquer lugar em tal fração desde que seja quimicamente estável. Por exemplo, piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

[00043] As posições indicadas na fenila (por exemplo, *orto*, *meta* e/ou *para*) são indicadas em relação à ligação conectando a fenila à estrutura principal. Um exemplo no que diz respeito à posição de R₄, qualquer localização está indicada em relação ao nitrogênio (*) conectado à estrutura principal:



[00044] Quando qualquer variável (por exemplo, halogênio ou alqui-

la C₁₋₄) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

[00045] Para uso terapêutico, os sais dos compostos da fórmula (I) são aqueles em que o contraíon é farmacologicamente ou fisiologicamente aceitável. No entanto, sais tendo um contraíon farmacologicamente inaceitável podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável da fórmula (I). Todos os sais, sejam ou não farmacologicamente aceitáveis, estão incluídos no escopo da presente invenção.

[00046] As formas de sal de adição farmacologicamente aceitáveis ou fisiologicamente toleráveis que os compostos da presente invenção são capazes de formar podem ser convenientemente preparados usando os ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidrôclóricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; ácidos sulfúrico; hemissulfúrico, nítrico; fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamoico e similares.

[00047] Reciprocamente, as referidas formas de sal de adição podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

[00048] O termo "sais" compreende os hidratos e as formas de adição de solvente que os compostos da presente invenção são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoollatos e similares.

[00049] Os presentes compostos podem também existir nas suas formas tautoméricas, por exemplo, formas tautoméricas de grupos

amida (-C(=O)-NH-) são iminoálcoois (-C(OH)=N-). As formas tautoméricas, embora não explicitamente indicadas nas fórmulas estruturais representadas aqui, se destinam a estar incluídas no escopo da presente invenção.

[00050] O termo formas estereoquimicamente isoméricas de compostos da presente invenção, como usado aqui anteriormente, define todos os compostos possíveis constituídos pelos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações mas tendo diferentes estruturas tridimensionais que não são permutáveis, que os compostos da presente invenção podem possuir. A não ser que mencionado ou indicado de outro modo, a designação química de um composto engloba a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas que o referido composto pode possuir. A referida mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção tanto na forma pura como em mistura uns com os outros se destinam a estar abrangidas pelo escopo da presente invenção.

[00051] As formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como mencionados aqui são definidas como isômeros substancialmente isentos de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo "estereoisomericamente puro" diz respeito a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80 % (isto é, mínimo de 90 % de um isômero e máximo de 10 % dos outros isômeros possíveis) até um excesso estereoisomérico de 100 % (isto é, 100 % de um isômero e nenhum dos outros), mais em particular, os compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de 90 % até 100 %, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94 % até 100% e

o mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97 % até 100 %. Os termos "enantiomericamente puro" e "diastereomericamente puro" devem ser entendidos de um modo similar, mas tendo em conta então o excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereomérico, da mistura em questão.

[00052] As formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários desta invenção podem ser obtidos pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os enantiômeros podem ser separados uns dos outros pela cristalização seletiva dos seus sais diastereoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos. Seus exemplos são ácido tartárico, ácido dibenzoíltartárico, ácido ditoluóiltartárico e canforsulfônico. Alternativamente, os enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas usando fases estacionárias quirais. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem ser também derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de início apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente, se for desejado um estereoisômero específico, o referido composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos empregarão vantajosamente materiais de início enantiomericamente puros.

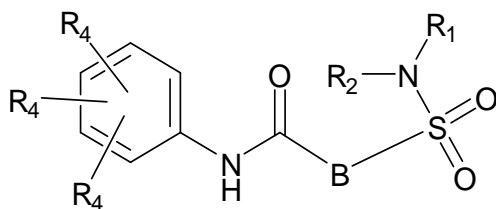
[00053] Os racematos diastereoméricos da fórmula (I) podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados que podem ser vantajosamente empregues são, por exemplo, cristalização seletiva e cromatografia, por exemplo, cromatografia em coluna.

[00054] A presente invenção se destina também a incluir todos os isótopos de átomos ocorrendo nos presentes compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico mas diferentes números de massa. A título de exemplo geral e sem limitação, os

isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Os isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Descrição detalhada da invenção

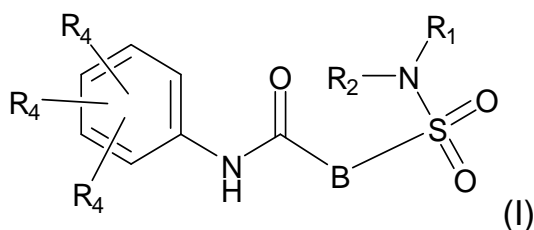
[00055] Sempre que usado doravante, o termo "compostos da fórmula (I)",



[00056] ou "os presentes compostos" ou termo similar, se destina a incluir os compostos das fórmulas gerais (I), I*), (Ia), (Ib), (Ic) e (Id), seus sais, formas estereoisoméricas e misturas racêmicas ou quaisquer subgrupos.

[00057] Os compostos para uso na prevenção ou tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero são divulgados como compostos *per se* e não limitados a este uso a não ser que restringido pelas reivindicações.

[00058] A presente invenção se relaciona com compostos da Fórmula (I)



[00059] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[00060] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₃, CN,

CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00061] R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

[00062] R₂ representa alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, alquila C₁-C₆-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, uma fração di-hidro-indenila ou tetra-hidronaftalenila opcionalmente substituída por OH, ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros, alquila C₁-C₆-R₅ ou alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00063] Ou R₁ e R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam um anel bicíclico ou com ponte de 6-10 membros ou um anel saturado com 5-7 membros, contendo tal fração anel bicíclico, em ponte ou saturado opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

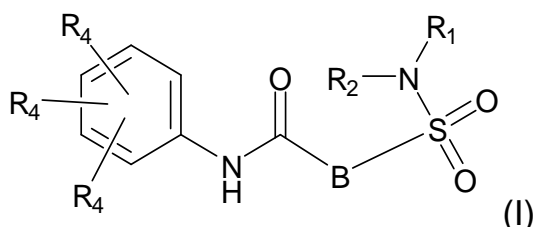
[00064] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, alquenila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N, tal alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída por OH;

[00065] R₅ representa alquila C₁-C₆, CFH₂, CF₂H, CF₃, fenila, piridila ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou

mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00066] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[00067] Em um primeiro aspecto, a invenção proporciona adicionalmente composto da Fórmula (I)



[00068] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[00069] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00070] R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

[00071] R₂ representa alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, alquila C₁-C₆-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, uma fração 2-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indenila ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros, alquila C₁-C₆-R₅ ou alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente seleciona-

do do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00072] Ou R₁ e R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma fração 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decila, uma fração 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptila ou um anel saturado com 5-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00073] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, alquenila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N, tal alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída por OH;

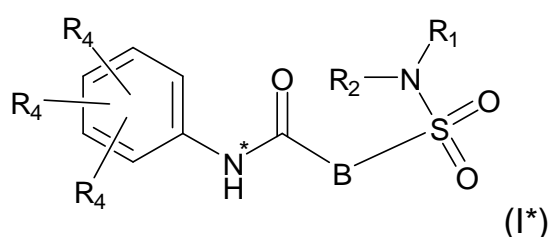
[00074] R₅ representa alquila C₁-C₆, CFH₂, CF₂H, CF₃, fenila, piridila ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄oxicarbonila, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00075] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[00076] Em uma modalidade, pelo menos um R₄ representa Flúor, e

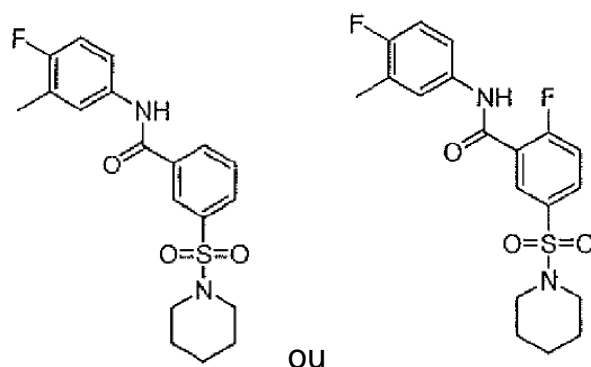
um outro R_4 é selecionado do grupo consistindo em alquila C_1-C_3 , alquênica C_1-C_3 , CHF_2 ou ciclopropila.

[00077] Em uma submodalidade, um R_4 representa Flúor e um outro R_4 é selecionado do grupo consistindo em metila ou CHF_2 , preferencialmente metila, e em que a localização do referido Flúor está na posição *para* e a localização da referida metila ou CHF_2 está na posição *meta* em relação ao Nitrogênio (*) como indicado Na Fórmula (I*) em baixo.



[00078] Ainda em outra modalidade, a invenção proporciona composto da Fórmula (I) em que pelo menos um R_4 representa Flúor, e um outro R_4 é selecionado do grupo consistindo em alquila C_1-C_3 , alquênica C_1-C_3 , CHF_2 ou ciclopropila; mais preferencialmente, um R_4 representa Flúor e um outro R_4 é selecionado do grupo consistindo em metila ou CHF_2 e em que a localização do referido Flúor está na posição *para* e a localização da referida metila ou CHF_2 está na posição *meta* em relação ao Nitrogênio (*) e R_2 representa um anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 oxi, alquila C_1-C_4 oxycarbonila, $C(=O)$ -alquila C_1-C_3 , alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 .

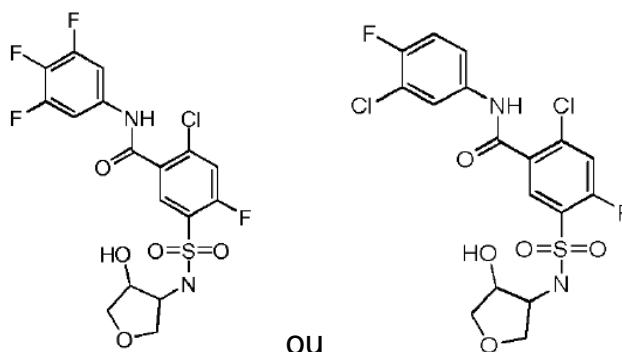
[00079] Ainda em outra modalidade são divulgados compostos em que um R_4 na posição *para* representa Flúor e o outro R_4 na posição *meta* representa metila e tal composto não é



[00080] Em outra modalidade da presente invenção são proporcionados compostos de acordo com a Fórmula (I) em que R_2 representa um anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_4 oxi, alquil C_1 - C_4 oxicarbonila, $C(=O)$ -alquila C_1 - C_3 , alquila C_1 - C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 . Um substituinte preferencial para um tal anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio é alquila C_1 - C_4 . Em uma submodalidade, o anel saturado é um anel de 4, 5 ou 6 membros.

[00081] Em outra modalidade da presente invenção são proporcionados compostos de acordo com a Fórmula (I) em que R_2 representa um anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_4 oxi, alquila C_1 - C_4 oxicarbonila, $C(=O)$ -alquila C_1 - C_3 , alquila C_1 - C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 . Em uma modalidade adicional, R_2 representa um anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_4 oxi, alquila C_1 - C_4 oxicarbonila,

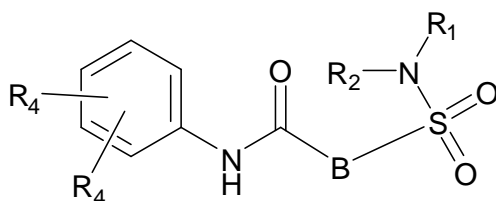
C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃ em que tal composto não é



[00082] Preferencialmente, qualquer substituinte adicional em tal anel saturado de 3-7, 4-7 e 5-7 membros, anel bicíclico ou em ponte de 6-10 membros, alquila C₁-C₆-R₅ ou alquila C₁-C₆ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, OH, alquila C₁-C₃ e CF₃, o mais preferencialmente do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₃, flúor e CF₃.

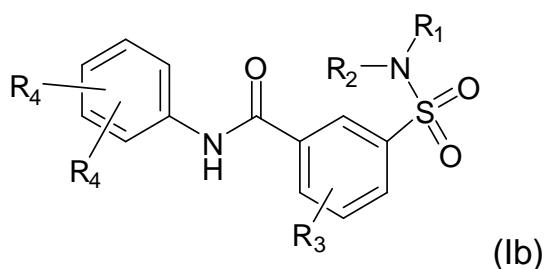
[00083] Em outra modalidade da presente invenção são proporcionados compostos de acordo com a Fórmula (I) em que B representa fenila ou tiofeno, estando opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[00084] Em uma submodalidade, os compostos de acordo com a presente invenção são representados pela Fórmula (Ia)



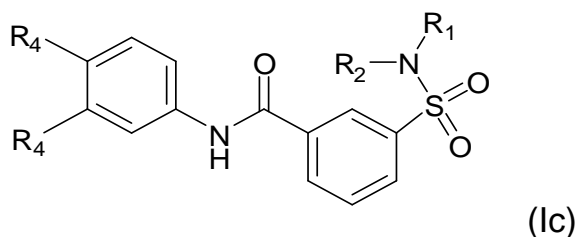
[00085] (Ia), em que R₁, R₂ e R₄ são definidos como em qualquer uma das modalidades como descrito.

[00086] Em uma submodalidade, tais compostos são representados pela Fórmula (Ib)



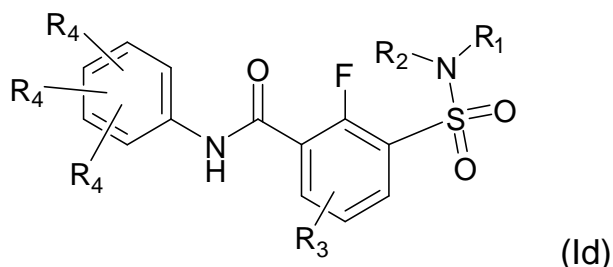
[00087] em que R_1 , R_2 , R_4 são definidos como em qualquer uma das modalidades como descrito e R_3 é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_3 , CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 . Em uma modalidade preferencial, R_3 representa flúor ou hidrogênio, mais preferencialmente hidrogênio.

[00088] Ainda em outra submodalidade, os compostos são representados pela Fórmula (Ic):



[00089] em que R_1 , R_2 e R_4 são definidos como em qualquer uma das modalidades como descrito.

[00090] Em uma submodalidade, os compostos de acordo com a presente invenção são representados pela Fórmula (Id)

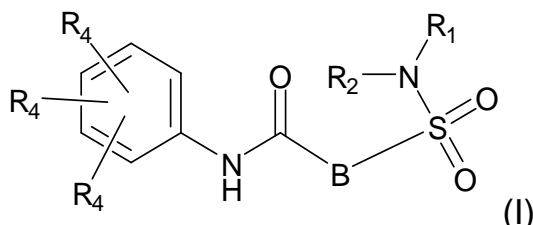


[00091] em que R_1 , R_2 e R_4 são definidos como em qualquer uma das modalidades descritas e R_3 é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_3 , CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 .

[00092] Em uma modalidade preferencial, os compostos de acordo

com a invenção são pretendidos para uso na prevenção ou tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero.

[00093] Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona compostos que podem ser representados pela Fórmula (I):



[00094] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[00095] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00096] R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

[00097] R₂ representa alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₃-R₅, benzila, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros ou alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00098] Ou R₁ e R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma fração 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] ou um anel saturado com 5-7 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do

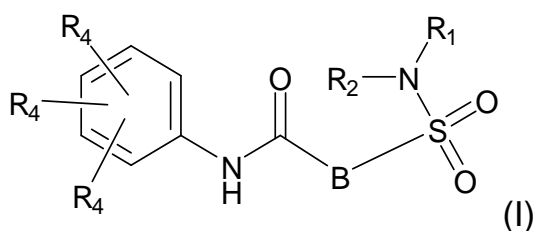
grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[00099] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

[000100] R₅ representa alquila C₁-C₆, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000101] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável. Estes compostos são especialmente adequados para uso na prevenção ou tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero.

[000102] Ainda em um aspecto adicional, a invenção se relaciona com compostos de acordo com a Fórmula (I)



[000103] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[000104] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um in-

dependentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

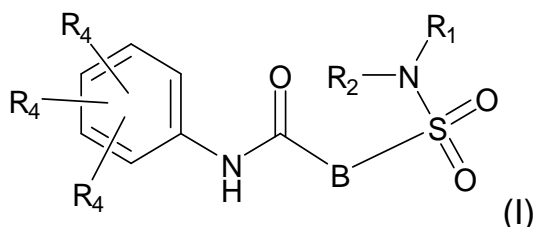
[000105] R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

[000106] R₂ representa um anel saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000107] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

[000108] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[000109] A presente invenção se relaciona adicionalmente com composto da Fórmula (I)



[000110] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[000111] em que:

[000112] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíc-

clico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000113] R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

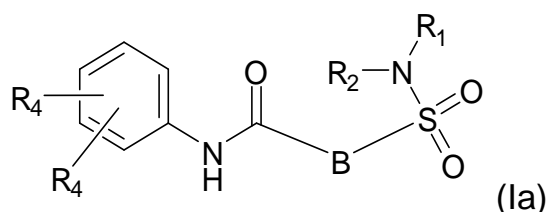
[000114] R₂ representa alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₃-R₅, benzila, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros ou alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000115] Ou R₁ e R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma fração 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] ou um anel saturado com 5-7 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000116] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

[000117] R_5 representa alquila C_1-C_6 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 ou um anel saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 oxi, oxo, $C(=O)$ -alquila C_1-C_3 , alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 ;

[000118] Uma submodalidade da invenção proporciona compostos que podem ser representados pela fórmula (Ia)



[000119] em que R_1 , R_2 , B são definidos como acima e cada R_4 é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 oxi, alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N.

[000120] Em uma modalidade, R_2 representa um anel saturado de 3-7 membros, contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 oxi, oxo, $C(=O)$ -alquila C_1-C_3 , alquila C_1-C_4 , OH, CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 .

[000121] Ainda em outra modalidade, R_2 representa um anel saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente seleci-

onado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[000122] Em outra modalidade, R₁ e R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam um anel saturado com 5-7 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

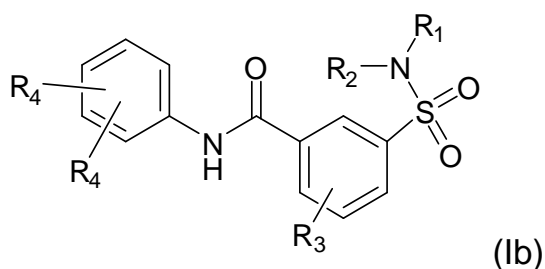
[000123] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, B representa fenila ou tiofeno, estando opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[000124] Em uma seleção de compostos de acordo com a invenção, ou compostos para uso na prevenção ou tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero, pelo menos um R₄ representa Flúor, alquila C₁-C₃, CHF₂ ou ciclopropila.

[000125] Preferencialmente, pelo menos um R₄ representa metila, *i*-propila ou ciclopropila. Noutra modalidade, um R₄ representa metila, *i*-propila ou ciclopropila e o outro R₄ representa flúor, ou hidrogênio. A posição de R₄ é preferencialmente *meta* e/ou *para* (posição indicada a partir de -N~).

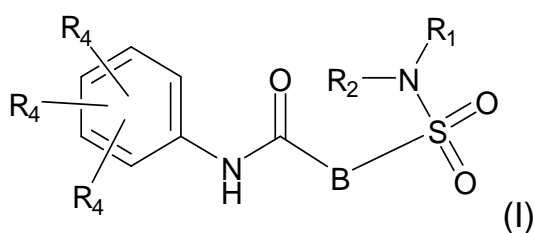
[000126] Uma modalidade específica é um composto da Fórmula (I) em que um R₄ na posição *para* representa Flúor e o outro R₄ na posição *meta* representa Flúor ou metila (posição indicada a partir de -N~).

[000127] Uma submodalidade da invenção proporciona compostos que podem ser representados pela fórmula (Ib)



[000128] em que R_1 , R_2 , R_4 são definidos como acima e R_3 é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, halo, alquila C_1 - C_3 , CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 . Em uma modalidade preferencial, R_3 representa flúor ou hidrogênio.

[000129] A invenção se relaciona adicionalmente com compostos de acordo com a Fórmula (I)



[000130] ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica, em que:

[000131] B representa um anel aromático de 5 a 6 membros monocíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel aromático de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C_1 - C_3 , CN, CFH_2 , CF_2H e CF_3 ;

[000132] R_1 representa hidrogênio ou alquila C_1 - C_3 ;

[000133] R_2 representa alquila C_1 - C_3 - R_6 ou um anel saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C_1 -

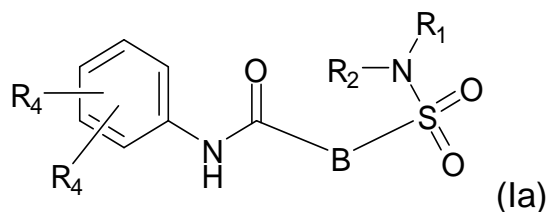
C₄₀oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000134] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄₀oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

[000135] R₆ representa um anel saturado de 4-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄₀oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000136] ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[000137] Uma submodalidade da invenção proporciona compostos que podem ser representados pela fórmula (Ia)



[000138] em que R₁, R₂, B são definidos como acima e cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄₀oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N.

[000139] Em uma modalidade, R₂ representa alquila C₁-C₃-R₆ ou um anel saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado

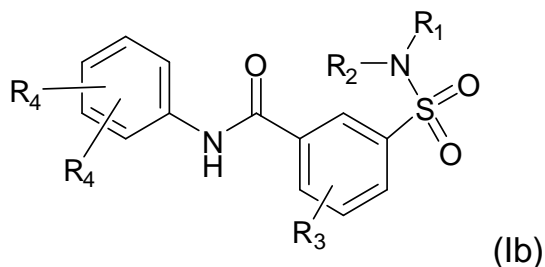
do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[000140] Em uma modalidade preferencial para os compostos da invenção, B representa fenila ou tiofeno, estando opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[000141] Em uma seleção de compostos de acordo com a invenção, pelo menos um R₄ representa Flúor, alquila C₁-C₃, CHF₂ ou ciclopropila. Preferencialmente, pelo menos um R₄ representa metila, *i*-propila ou ciclopropila. Noutra modalidade, um R₄ representa metila, *i*-propila ou ciclopropila e o outro R₄ representa flúor, ou hidrogênio. A posição de R₄ é preferencialmente *meta* e/ou *para*.

[000142] Uma modalidade específica é um composto da Fórmula (I) em que um R₄ na posição *para* representa flúor e o outro R₄ na posição *meta* representa flúor ou metila.

[000143] Uma submodalidade dos compostos da invenção se relaciona com compostos de acordo Fórmula (Ib)



[000144] em que R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

[000145] R₂ representa alquila C₁-C₃-R₆ ou um anel saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo

em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000146] Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

[000147] R₆ representa um anel saturado de 4-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

[000148] R₃ é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃. Em uma modalidade preferencial, R₃ representa flúor ou hidrogênio.

[000149] Em uma modalidade, R₆ representa um anel saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

[000150] Se pretende que combinações adicionais de qualquer uma das sub- ou modalidades preferenciais estejam no escopo da presente

invenção.

[000151] Compostos preferenciais de acordo com a invenção são compostos ou um seu estereoisômero ou forma tautomérica com uma fórmula ou referência a uma fórmula selecionada das seguintes tabelas 1 e 2:

Tabela 2

Co. no.	Co. no.	Co. no.	Co. no.	Co. no.	Co. no.	Co. no.	Co. no.
1	64	94	120	146	172	196	222
2	65	95	121	147	173	197	223
3	66	96	122	148	174	198	224
4	67	97	123	149	175	199	225
5	68	98	124	150	176	200	226
6	69	99	125	151	177	201	227
7	70	100	126	152	178	202	228
8	71	101	127	153	179	203	229
9	72	102	128	154	180	204	230
10	73	103	129	155	181	205	231
11	74	104	130	156	182	206	232
12	76	105	131	157	183	207	233
14	77	106	132	158	184	208	234
16	79	107	133	159	184a	209	235
17	81	108	134	160	184b	210	236
18	82	109	135	161	185	211	237
19	83	110	136	162	186	212	238
38	84	111	137	163	187	213	239
39	85	112	138	164	188	214	240
42	86	113	139	165	189	215	241
43	87	114	140	166	190	216	242
45	89	115	141	167	191	217	243
46	90	116	142	168	192	218	
48	91	117	143	169	193	219	
56	92	118	144	170	194	220	
63	93	119	145	171	195	221	

ou um seu sal ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[000152] Em um aspecto adicional, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) como especificado aqui, e um transporte farmaceuticamente aceitável. Uma quantidade profilaticamente eficaz em este contexto é uma

quantidade suficiente para prevenir infecção pelo HBV em sujeitos estando em risco de estar infectados. Uma quantidade terapeuticamente eficaz em este contexto é uma quantidade suficiente para estabilizar a infecção pelo HBV, para reduzir a infecção pelo HBV, ou para erradicar a infecção pelo HBV, em sujeitos infectados. Ainda em um aspecto adicional, esta invenção se relaciona com um processo de preparação de uma composição farmacêutica como especificada aqui, que compreende mistura íntima de um transportador farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), como especificado aqui.

[000153] Portanto, os compostos da presente invenção ou qualquer seu subgrupo podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente empregues para administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um transportador farmaceuticamente aceitável, cujo transportador pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente, ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral pode ser empregue qualquer um dos meios farmacêuticos usuais tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou transportadores sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas, e comprimidos. Devi-

do à sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam a mais vantajosa forma unitária de dosagem oral, caso em que são obviamente empregues transportadores farmacêuticos sólidos. Para composições parenterais, o transportador irá usualmente compreender água estéril, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis, caso em que podem ser empregues transportadores líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinada a serem convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o transportador compreende opcionalmente um agente intensificador da penetração e/ou um agente molhante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções mínimas, cujos aditivos não introduzem um efeito deletério significativo na pele. Os compostos da presente invenção podem ser também administrados através de inalação ou insuflação oral na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco usando qualquer sistema de distribuição conhecido na técnica.

[000154] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária como usada aqui se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o transportador farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária

são comprimidos (incluindo comprimidos sulcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, pacotes de pó, bolachas, soluções ou suspensões injetáveis e similares, e seus múltiplos segregados.

[000155] Os compostos da Fórmula (I) são ativos como inibidores do ciclo de replicação do HBV e podem ser usados no tratamento e profilaxia de infecção pelo HBV ou doenças associadas ao HBV. Estas últimas incluem fibrose hepática progressiva, inflamação e necrose levando a cirrose, doença do fígado de estágio final e carcinoma hepatocelular.

[000156] Devido às suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-HBV, os compostos da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo são úteis na inibição do ciclo de replicação do HBV, em particular no tratamento de animais de sangue quente, em particular humanos, infectados com HBV, e para a profilaxia de infecções pelo HBV. A presente invenção se relaciona além do mais com um método de tratamento de um animal de sangue quente, em particular humano, infectado por HBV, ou estando em risco de infecção por HBV, compreendendo o referido método a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I).

[000157] Os compostos da Fórmula (I), como especificados aqui, podem ser portanto usados como um medicamento, em particular como medicamento para tratar ou prevenir infecção pelo HBV. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica a sujeitos infectados pelo HBV ou a sujeitos suscetíveis a infecção pelo HBV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas a infecção pelo HBV ou uma quantidade eficaz para prevenir infecção pelo HBV.

[000158] A presente invenção se relaciona também com o uso dos presentes compostos na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecção pelo HBV.

[000159] Em geral é contemplado que uma quantidade diária eficaz antiviral seria de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg, ou cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais subdoses a intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo cerca de 1 a cerca de 500 mg, ou cerca de 1 a cerca de 300 mg, ou cerca de 1 a cerca de 100 mg, ou cerca de 2 a cerca de 50 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

[000160] A presente invenção diz também respeito a combinações de um composto da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo, como especificado aqui, com outros agentes anti-HBV. O termo "combinação" pode se relacionar com um produto ou estojo contendo (a) um composto da Fórmula (I), como especificado acima, e (b) pelo menos um outro composto capaz de tratamento de infecção pelo HBV (aqui designado como agente anti-HBV), como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em tratamento de infecções pelo HBV. Em uma modalidade, a invenção diz respeito a combinação de um composto da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo com pelo menos um agente anti-HBV. Em uma modalidade particular, a invenção diz respeito a combinação de um composto da fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo com pelo menos dois agentes anti-HBV. Em uma modalidade particular, a invenção diz respeito a combinação de um composto da fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo com pelo menos três agentes anti-HBV. Em uma modalidade particular, a invenção diz respeito a combinação de um composto da fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo com pelo menos quatro agentes anti-HBV.

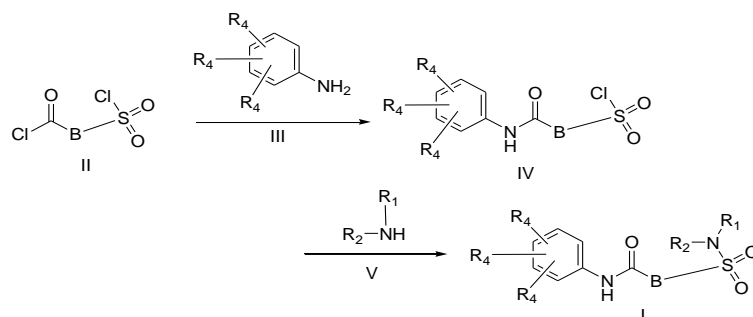
[000161] A combinação de agentes anti-HBV previamente conhecidos, tais como interferon- α (IFN- α), interferon- α peguilado, 3TC, adefovir ou uma sua combinação, e um composto da fórmula (I) ou qual-

quer seu subgrupo pode ser usada como um medicamento em uma terapia de combinação.

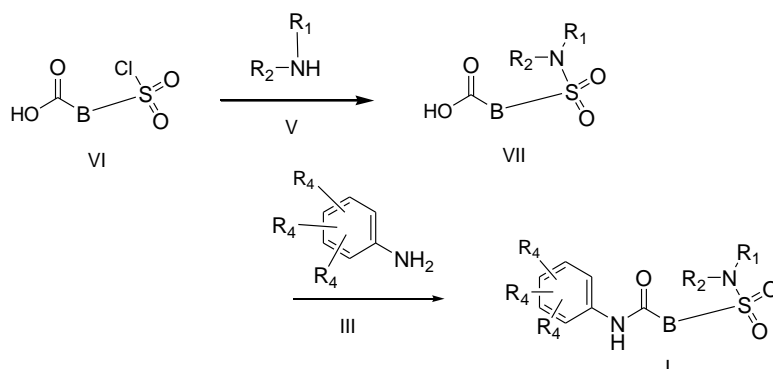
Síntese genérica:

[000162] O composto de acordo com a Fórmula (I) pode ser sintetizado como descrito nos esquemas gerais 1 a 7.

[000163] Um cloreto de ácido carboxílico da Fórmula geral II pode ser seletivamente reagido com uma anilina da fórmula geral III, por exemplo em um solvente orgânico como CH_2Cl_2 na presença de uma base orgânica como trietilamina ou DIPEA (N,N-di-isopropiletilamina), ou, como outro exemplo, por adição da anilina III a uma solução de tolueno em refluxo do composto II, resultando no composto IV. A funcionalidade de cloreto de ácido sulfônico restante no composto IV é adicionalmente reagida com uma amina da fórmula geral V, resultando em um composto da Fórmula geral (I). Alternativamente, um composto da Fórmula geral (I) poderia ser obtido como descrito no esquema 2. Desta vez, o cloreto de ácido sulfônico VI é reagido com uma amina da fórmula geral V, por exemplo em um solvente orgânico como CH_2Cl_2 na presença de uma base orgânica como trietilamina ou DIPEA ou, como outro exemplo, na presença de Na_2CO_3 em uma mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$. O composto VII formado é acoplado com anilina da fórmula geral III na presença de um reagente ativante como por exemplo HATU e uma base orgânica como trietilamina ou DIPEA.

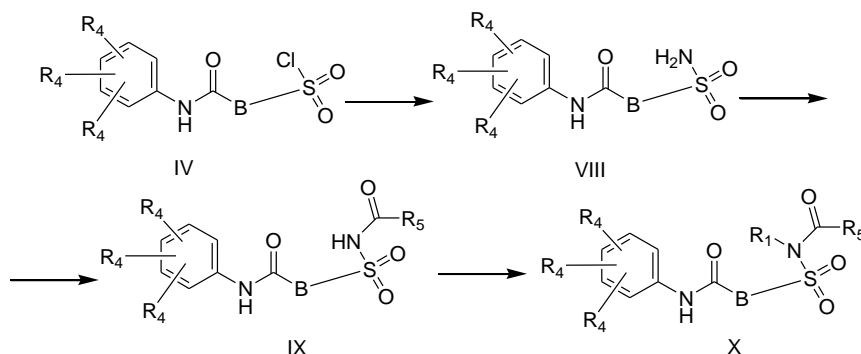


Esquema 1



Esquema 2

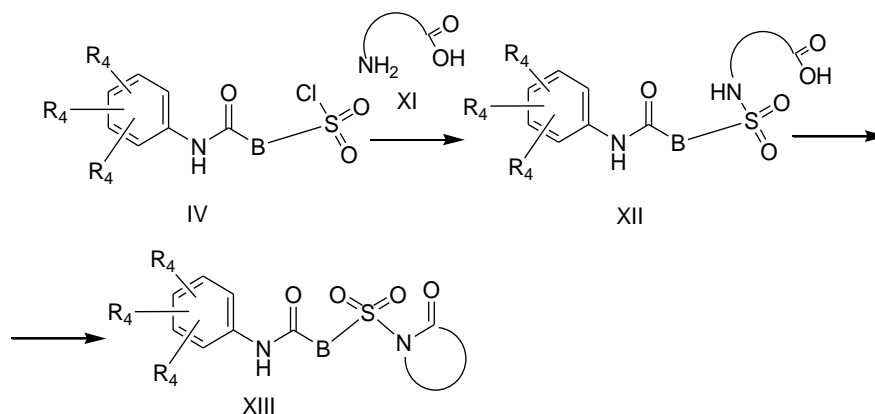
[000164] Uma síntese geral de compostos das fórmulas IX e X é descrita no esquema 3. O intermediário IV é reagido com amônia, resultando em um composto da fórmula VIII. Este intermediário pode ser adicionalmente transformado até um composto da fórmula IX por reação com um cloreto de carbonila, por exemplo cloreto de carbonila de ciclohexano na presença de SiO_2 e H_2SO_4 em refluxo em CHCl_3 . O composto da fórmula geral IX pode ser adicionalmente transformado até um composto da fórmula X. No caso de R_1 ser igual a Me, isto pode ser feito por reação de IX com TMSCHN_2 em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$



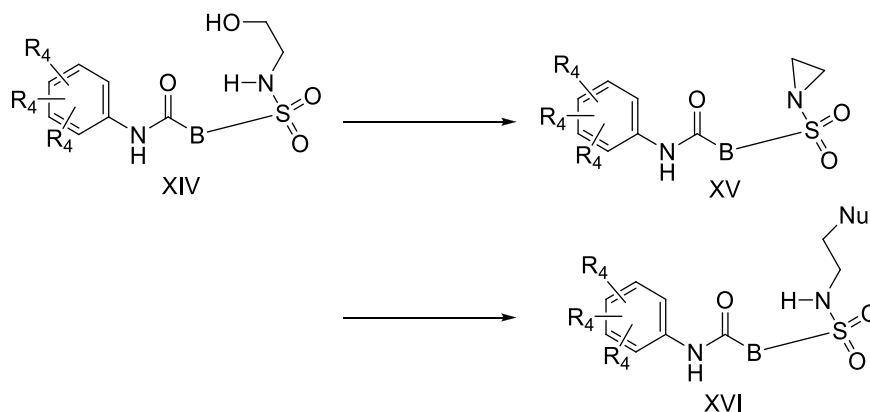
Esquema 3

[000165] Em outro exemplo, o composto IV pode ser reagido com um aminoácido XI, na presença de uma base como NaOH , resultando no composto XII como descrito no esquema 4. O intermediário XII pode ser opcionalmente ciclizado até ao composto XIII por exemplo por aquecimento com anidrido acético e KOAc em tolueno, ou conversão do ácido carboxílico em um cloreto de ácido seguida por ciclização na presença de uma base como trietilamina. Exemplos adequados de

aminoácidos da estrutura XI são derivados de ácido 4-aminopentanoico ou ácido 4-aminobutanoico.

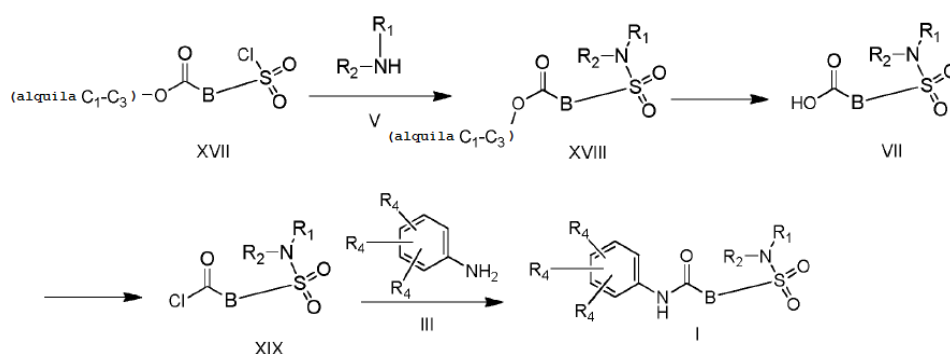


Esquema 4



Esquema 5

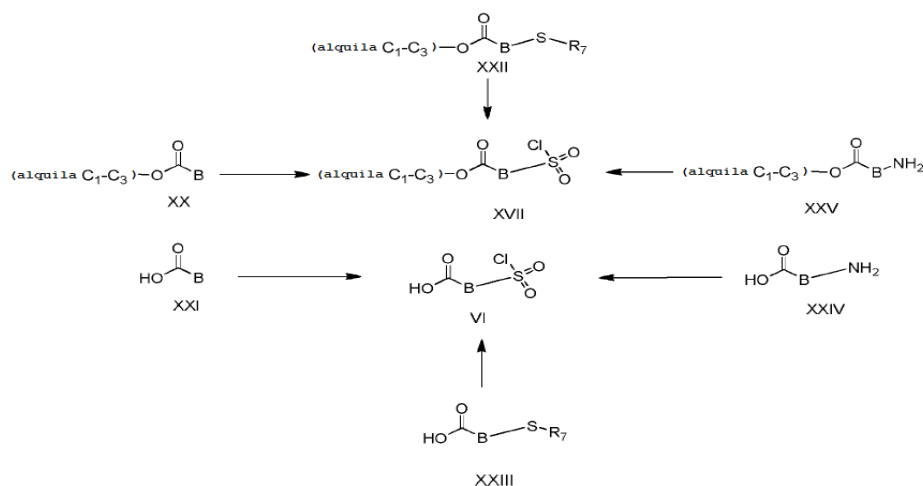
[000166] Uma rota sintética até compostos da fórmula geral XVI é descrita no Esquema 5. Um derivado de aminoetanol XIV, preparado como descrito no esquema 1 para os compostos da Fórmula geral (I), é transformado em um derivado de aziridina XV por tratamento com Diazeno-1,2-dicarboxilato de dietila e PPh_3 em THF. A aziridina da fórmula geral XV é reagida com um nucleófilo Nu, resultando em um composto da fórmula geral XVI. Exemplos de tais nucleófilos (Nu) são, mas não estão limitados a, morfolina e 1-metilpiperazina. Exemplos de um composto sintetizado de acordo com a rota descrita no esquema 5 são os compostos **116** e **117**.



Esquema 6

[000167] Um método alternativo para a síntese de compostos da fórmula geral VII é através do éster XVII como descrito no esquema 6. A reação de XVII com a amina V, por exemplo em um solvente orgânico como CH₂Cl₂ ou THF na presença de uma base orgânica como por exemplo trietilamina ou DIPEA, seguida por hidrólise do éster, por exemplo com LiOH em THF/H₂O, seguida por acidificação, resulta em um composto da fórmula geral VII. Um composto da fórmula geral VII, obtido através da rota no esquema 2 ou esquema 6, pode ser transformado até um cloreto de ácido da fórmula XIX, por exemplo por tratamento com cloreto de oxalila ou cloreto de tionila. Um composto da fórmula geral XIX pode ser depois transformado até um composto da Fórmula geral (I) por reação com uma anilina da fórmula geral III.

[000168] Um composto da fórmula geral VI pode ser convertido em um composto da fórmula geral II, por exemplo por tratamento com cloreto de oxalila em CH₂Cl₂.



Esquema 7

[000169] Rotas sintéticas possíveis, para compostos da fórmula geral XVII ou VI, são descritas no esquema 7, e adicionalmente exemplificadas na seção experimental. A clorossulfonação de ácidos carboxílicos XXI ou ésteres carboxílicos XX pode resultar em compostos da fórmula geral VI ou XVII, respectivamente, por exemplo por tratamento com ácido clorossulfônico (por exemplo como revisto em *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* Vol. 56, Ed. 1-4, 1991). Alternativamente, os compostos da fórmula geral XXV ou XXIV podem ser convertidos em compostos das fórmulas gerais XVII e VI, respectivamente, por conversão nos correspondentes sais de diazônio (por exemplo por NaNO_2/HCl), seguida por conversão do sal de diazônio em um cloreto de sulfonila (por exemplo por SO_2/CuCl) (por exemplo como descrito em *Organic Process Research & Development*, 13(5), 875-879; 2009). Alternativamente, os compostos das fórmulas gerais XXII e XXIII (com R_7 igual a H, benzila ou metila) podem ser convertidos em composto das fórmulas gerais XVII e VI, respectivamente, por exemplo por tratamento com Cl_2 ou N-Clorossuccinimida em $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$.

[000170] Os substituintes representados por R_4 em esta síntese geral se destinam a incluir qualquer substituinte ou espécie reativa que seja adequado para transformação em qualquer substituintes de R_4 de acordo com a presente invenção sem carga indevida para a pessoa perita na técnica.

[000171] Os compostos não especificamente descritos na seção de síntese de compostos em baixo podem ser sintetizados de acordo com os Esquemas 1-7 acima e foram comercialmente adquiridos.

[000172] Síntese de compostos:

Métodos LC-MS:

[000173] Método A: fase móvel A : H_2O (TFA a 0,1 %); B: CH_3CN

(TFA a 0,05 %) Tempo de Paragem : 10 min; tempo de gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60] a 8,0 [100/0]; fluxo: 0,8 mL/min; temp. coluna: 50°C, YMC-PACK ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm

[000174] Método B: fase móvel A : H₂O (TFA a 0,1 %); B: CH₃CN (TFA a 0,05 %) Tempo de Paragem : 10 min; tempo de gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80] a 8,0 [90/10]; fluxo: 0,8 mL/min; temp. coluna: 50°C, YMC-PACK ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm

[000175] Método C: fase móvel A : H₂O (TFA a 0,1 %); B: CH₃CN (TFA a 0,05 %) Tempo de Paragem : 10 min; tempo de gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80]; 9,5 [90/10] fluxo: 0,8 mL/min; temp. coluna: 50°C; Agilent TC-C18, 50x2,1 mm, 5 µm

[000176] Método D: fase móvel A : H₂O (NH₃.H₂O a 0,05 %); B: CH₃CN Tempo de Paragem : 10 min; tempo de gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60]; 8 [100/0] fluxo: 0,8 mL/min; temp. coluna: 40 °C, XBridge Shield-RP18, 50*2,1 mm 5 µm

[000177] Método E: fase móvel A : H₂O (TFA a 0,1 %); B: CH₃CN (TFA a 0,05 %) Tempo de Paragem : 10 min; Tempo Pós: 0,5 min; tempo de gradiente (min) [%A/%B] 0 [100/0] a 1 [100/0] a 5[40/60] a 7,5 [15/85] a 9,5 [100/0]; fluxo: 0,8 mL/min; temp. coluna: 50 °C, Agilent TC-C18, 50x2,1 mm, 5 µm

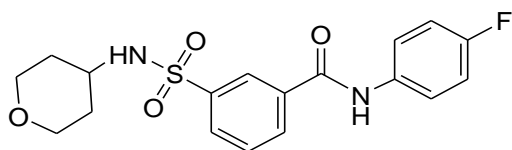
[000178] Método F: A medição de LC foi realizada usando um sistema Acquity UPLC (Waters) com aquecedor de coluna (ajustado a 55°C). UPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho) de fase reversa foi levada a cabo em uma coluna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílica em ponte (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) com um caudal de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (acetato de amônio a 10

mM em H₂O/acetonitrila 95/5; fase móvel B: acetonitrila) foram usadas para operar uma condição de gradiente de A a 95 % e B a 5 % a A a 5% e B a 95 % em 1,3 minutos e mantido durante 0,3 minutos. Foi usado um volume de injeção de 0,5 µL. A voltagem do cone foi 10 V para modo de ionização positiva e 20 V para modo de ionização negativa.

[000179] Método G: A medição de LC foi realizada usando um Acquity UPLC (Waters) com aquecedor de coluna (ajustado a 55 °C). UPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho) de fase reversa foi levada a cabo em uma coluna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) com um caudal de 0,8 mL/min. Foram usadas duas fases móveis (A: acetato de amônio a 10 mM em H₂O/acetonitrila 95/5; fase móvel B: acetonitrila) para operar uma condição de gradiente de A a 100 % e B a 0 % a A a 5 % e B a 95 % em 2,1 minutos e subsequentemente a A a 0 % e B a 100 % em 0,9 minutos a A a 0,5 % e B a 95 % em 0,5 min. Foi usado um volume de injeção de 1 µL. A voltagem do cone foi 30 V para modo de ionização positiva e 30 V para modo de ionização negativa.

[000180] Método H: HPLC de fase reversa foi levada a cabo em uma coluna C18 Atlantis (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com um caudal de 1,6 mL/min. O aquecedor da coluna foi ajustado a 45 °C. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: metanol a 70 % + H₂O a 30 %; fase móvel B: ácido fórmico a 0,1 % em H₂O/metanol 95/5) para operar uma condição de gradiente de B a 100 % a B a 5 % + A a 95 % em 9 minutos e manutenção destas condições durante 3 minutos. Foi usado um volume de injeção de 10 µL. A voltagem do cone foi 10 V para modo de ionização positiva e 20 V para modo de ionização negativa.

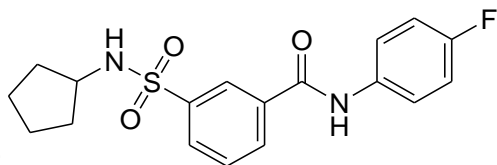
[000181] Os compostos **21**, **49-55**, **57-62** foram comprados da Aurore Fine Chemicals.



Composto 1

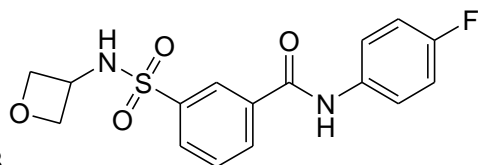
[000182] Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (207 mg, 1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e 4-fluoroanilina (111 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (112 mg, 1,0 mmol) em diclorometano (2 mL) foram adicionados à mistura a 0 °C. A mistura foi de seguida agitada a 20 °C durante 1 hora. A esta mistura reacional contendo cloreto de 3-(4-fluorofenilcarbamoíl)benzeno-1-sulfonila a 0 °C, uma solução de trietilamina (121 mg, 1,2 mmol) e 4-aminotetra-hidropirano (88 mg, 0,861 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*20 mm*5 um. A: H₂O + TFA a 0,1 %; B: MeCN). As frações de produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. A fração foi neutralizada por NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada resultando no composto 1 (85,4 mg); Método A; Rt: 4,88 min. m/z : 379,2 (M+H)⁺ Massa exata: 378,1

[000183] Os seguintes compostos foram preparados similarmente ao composto 1 usando as correspondentes aminas em vez de 4-aminotetra-hidropirano:

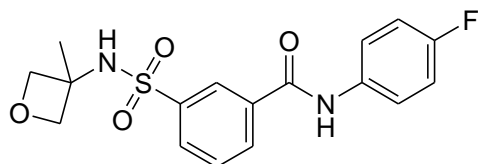


Composto 2

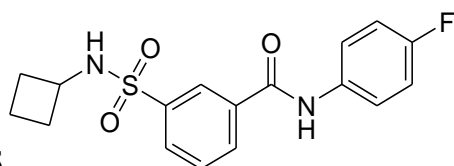
[000184] Método B; Rt: 4,27 min. m/z: 363,1 (M+H)⁺ Massa exata: 362,1

Composto **3**

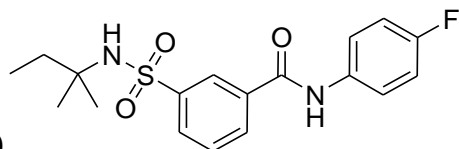
[000185] Método A; Rt: 4,64 min. m/z: 351,1 (M+H)⁺ Massa exata: 350,1

Composto **4**

[000186] Método A; Rt: 4,87 min. m/z: 365,1 (M+H)⁺ Massa exata: 364,1

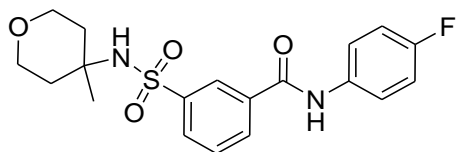
Composto **5**

[000187] Método A; Rt: 5,32 min. m/z: 349,1 (M+H)⁺ Massa exata: 348,1

Composto **79**

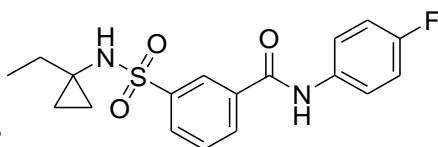
[000188] Método A; Rt: 5,39 min. m/z: 365,2 (M+H)⁺ Massa exata: 364,1

[000189] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ ppm 8,37 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,16 (1 H, s l.), 8,11 (1 H, dm, *J*=8,0 Hz), 8,05 (1 H, dm, *J*=8,0 Hz), 7,57 - 7,70 (3 H, m), 7,08 (2 H, t, *J*=8,7 Hz), 4,78 (1 H, s), 1,55 (2 H, q, *J*=7,5 Hz), 1,18 (6 H, s), 0,84 (3 H, t, *J*=7,5 Hz).

Composto **83**

[000190] Método A; Rt: 4,20 min. m/z: 415,0 (M+Na)⁺ Massa exata: 392,1;

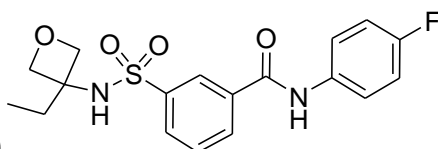
[000191] Purificado por cromatografia em sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 1/1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,57 (1 H, s l), 8,33 - 8,47 (1 H, m), 8,19 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 8,06 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 7,72 - 7,85 (3 H, m), 7,66 - 7,73 (1 H, s l), 7,12 - 7,31 (2 H, m), 3,42 - 3,58 (4 H, m), 1,71 - 1,92 (2 H, m), 1,27 - 1,50 (2 H, m), 1,06 (3 H, s).



Composto **87**

[000192] Método B; Rt: 3,94 min. m/z : 363,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Massa exata: 362,1

[000193] Purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH_3CN em água (TFA a 0,1 %) de 25 a 55, v/v). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm 0,34-0,42 (m, 2 H), 0,46-0,54 (m, 2H), 0,75(t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,28 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,15-7,25 (m, 2 H) 7,67-7,83 (m, 3 H), 7,97 (d, $J=8,3$ Hz; 1 H), 8,14-8,25 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

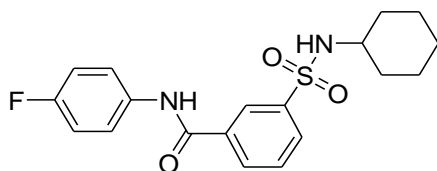


Composto **89**

[000194] Método E; Rt: 4,83 min. m/z : 379,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Massa exata: 378,1; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm 10,60 (s, 1H), 8,48 (s l., 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,74-7,87 (m, 3 H), 7,23 (t, $J=9,0$ Hz, 2 H), 4,51(d, $J= 6,5$ Hz, 2 H), 4,20(d, $J=6,5$ Hz, 2 H), 1,84 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H), 0,64(t, $J=7,3$ Hz, 3 H). Preparado similarmente como descrito para o composto **1**, usando 3-etiloxetan-3-amina em vez de 4-aminotetra-hidropirano. Síntese de 3-etiloxetan-3-amina: Ácido 3-etiloxetano-3-carboxílico (3,0 g, 23,1 mmol), DPPA (Azida de difenilfosforila, 7,61 g, 27,7 mmol), trietilamina (3,0 g, 23,1 mmol) e BnOH (2,99 g, 27,7 mmol) foram dissolvidos em

tolueno (50 mL). A mistura foi agitada a 110 °C durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo*. Foi adicionado diclorometano (50 mL). A mistura foi lavada com HCl a 1 N (20 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 60/40), resultando em 3-etiloxetan-3-ilcarbamato de benzila (4,0 g). A uma solução de 3-etiloxetan-3-ilcarbamato de benzila (2,0 g, 8,5 mmol) e ciclohexa-1,4-dieno (1,02 g, 12,75 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado Pd-C (10 %, 0,2 g) sob N₂. A mistura foi agitada sob balação de H₂ a 25 °C durante 4 horas. Após filtração, o filtrado foi concentrado resultando em 3-etiloxetan-3-amina (860 mg), que foi usada como tal na próxima reação.

Síntese do composto **6**:

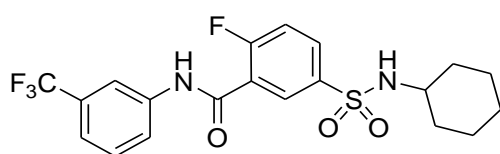


Composto **6**

[000195] A uma solução de ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (1 g, 4,53 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) a 5 °C, ciclohexanamina (0,899 g, 9,06 mmol) e trietilamina (1,38 g, 13,60 mmol) foram sucessivamente adicionadas gota a gota. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com HCl a 1 N (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada resultando em ácido 3-(N-ciclohexilsulfamoíl)benzoico como um sólido branco (1,2 g), que foi usado no próximo passo sem purificação. A uma solução de ácido 3-(N-ciclohexilsulfamoíl)benzoico (1,2 g, 4,24 mmol) em DMF (15 mL) a 5 °C, 4-fluoroanilina (0,52 g, 4,66 mmol) e DIPEA (1,64 g, 12,71 mmol) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada durante 20 minutos e depois HATU (1,93 g, 5,08 mmol) foi adicionado. A solução

foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional foi adicionado NaHCO_3 aquoso (50 mL) seguido por EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl (5 %; 50 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada, resultando em um resíduo. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna cromatografia em sílica-gel (Éter de petróleo:EtOAc = 2:1) resultando no composto **6** como um sólido branco (850 mg). Método B; Rt: 4,50 min. m/z: 377,2 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1

Síntese do composto **7**

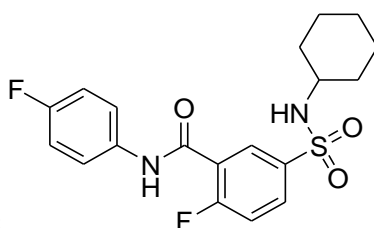


Composto **7**

[000196] A ácido 5-(clorossulfonil)-2-fluorobenzoico (10 g, 41,91 mmol) em EtOAc (150 mL) foi adicionada ciclohexanamina (12,47 g, 125,72 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e lavada com HCl a 1 N (100 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada resultando em ácido 5-(N-ciclohexilsulfamoíl)-2-fluorobenzoico como um sólido branco (10,9 g), que foi usado nos próximos passos sem purificação adicional. A uma solução de ácido 5-(N-ciclohexilsulfamoíl)-2-fluorobenzoico (1 g, 3,32 mmol) em DMF (15 mL) foram sucessivamente adicionados 3-(trifluorometil)anilina (0,54 g, 3,32 mmol) e DIPEA (1,29 g, 9,96 mmol) a 5 °C. A mistura foi agitada durante 20 minutos e depois HATU (1,51 g, 3,98 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional foi adicionado NaHCO_3 aquoso (50 mL) seguido por EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl (5 %) e salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada *in vacuo*, e o resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa resultando no composto **7** (902 mg) como um sólido branco. Método B; Rt: 4,85 min. m/z: 445,2

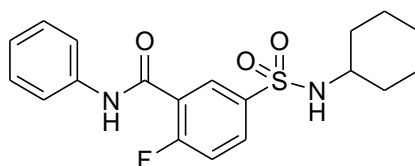
(M+H)⁺ Massa exata: 444,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,94 (1 H, s l), 8,15 - 8,22 (1 H, m), 8,12 (1 H, dd, *J*=6,5, 2,5 Hz), 8,03 (1 H, ddd, *J*=9,0, 4,5, 2,5 Hz), 7,88 - 7,97 (1 H, m), 7,83 (1 H, d, *J*=7,5 Hz), 7,58 - 7,67 (2 H, m), 7,46 - 7,54 (1 H, m), 2,90 - 3,07 (1 H, m), 1,51 - 1,67 (4 H, m), 1,38 - 1,51 (1 H, m), 0,96 - 1,27 (5 H, m)

[000197] Exemplos de compostos preparados similarmente ao composto **7**, usando as correspondentes anilinas em vez de 3-(trifluorometil)anilina:



Composto **18**

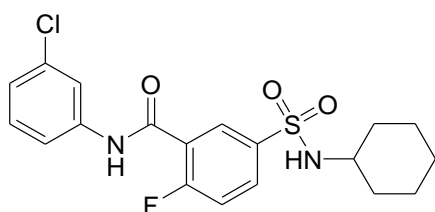
[000198] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,68 (1 H, s l), 8,08 (1 H, dd, *J*=6,0, 2,5 Hz), 8,01 (1 H, ddd, *J*= 8,5, 4,5, 2,5 Hz), 7,83 (1 H, s l), 7,70 - 7,77 (2 H, m), 7,60 (1 H, aparent t, *J*= 9,0 Hz), 7,18 - 7,27 (2H, m), 2,90 - 3,07 (1 H, m), 1,53 - 1,67 (4 H, m), 1,40 - 1,53 (1 H, m), 0,96 - 1,25 (5 H, m). Método C; TA: 4,21 min. m/z : 395,1 (M+H)⁺ Massa exata: 394,1



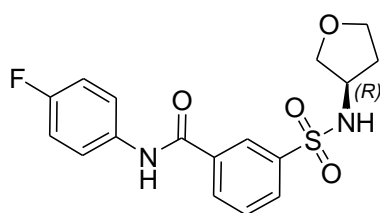
Composto **19**

[000199] Método C; TA: 4,17 min. m/z : 377,1 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1

Composto **43**



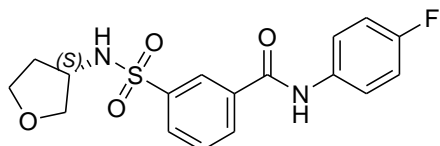
[000200] Método C; TA: 4,53 min. m/z : 411,1 (M+H)⁺ Massa exata: 410,1



Composto 8

[000201] A uma solução de (*R*)-tetra-hidrofuran-3-amina (0,87 g, 9,97 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (4 mL, 5 N) em banho de gelo seguido por ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (2,2 g, 9,97 mmol). Após agitação a 25 °C durante 3 horas, a mistura reacional foi diluída com H₂O (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mL). A camada aquosa foi ajustada até pH = 3 por HCl aq. (2 N) e depois a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo* resultando no composto ácido (*R*)-3-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (900 mg). A uma solução do composto ácido (*R*)-3-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (0,80 g, 2,95 mmol), 4-fluoroanilina (0,39 g, 3,54 mmol), e HATU (3,36 g, 8,85 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) resfriado em um banho de gelo sob atmosfera de N₂ foi adicionado DIPEA (0,57 g, 0,44 mmol). A mistura resultante foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e salmoura (10 mL). Após secagem sobre MgSO₄ anidro, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O: de 40 % a 80 %, v/v; TFA a 0,05 % como adição). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta iônica Amberlite IRA-900 (forma de OH), filtrada e liofilizada. O resíduo obtido foi adicionalmente purificado por SFC prep. (Coluna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 um Fase móvel: 40 % de metanol (dietilamina a 0,05 %) em CO₂. Caudal: 2,5 mL/min) resultando no composto **8** (370 mg) Método A; Rt: 4,6 min. m/z : 365,2 (M+H)⁺ Massa

exata: 364,1; $[\alpha]_{20}^D = -13,60$ ($c = 0,11$, MeOH) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,57 (1 H, s l), 8,34 - 8,40 (1 H, m), 8,18 - 8,27 (1 H, m), 8,09 (1 H, s l), 7,99 - 8,06 (1 H, m), 7,74 - 7,84 (3 H, m), 7,13 - 7,33 (2 H, m), 3,64 - 3,83 (2 H, m), 3,50 - 3,64 (2 H, m), 3,35 - 3,39 (1 H, m), 1,80 - 1,99 (1 H, m), 1,51 - 1,68 (1 H, m).

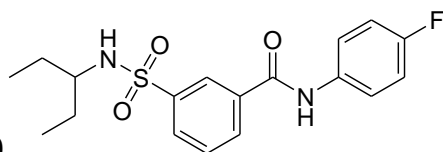


Composto 9

[000202] A uma mistura resfriada em gelo de hidrocloreto de (S)-tetra-hidrofuran-3-amina (0,500 g, 4,41 mmol) e NaOH (0,485 g, 12,138 mmol) em H₂O (5 mL) e THF (5 mL) foi adicionado ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (0,893 g, 4,406 mmol) em várias porções. Depois, a mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 2 horas. A mistura resultante foi diluída com H₂O (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL). O valor de pH da camada aquosa foi ajustado até 3 por adição de HCl a 1 N e depois a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em ácido (S)-3-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (0,60 g). A uma mistura resfriada em gelo de ácido (S)-3-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (600 mg, 2,212 mmol), 4-fluoroanilina (270 mg, 2,433 mmol) e HATU (1,01 g, 2,654 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado DIPEA (1,15 mL, 6,636 mmol) sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso saturado (10 mL), salmoura e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 10/90). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi adicional-

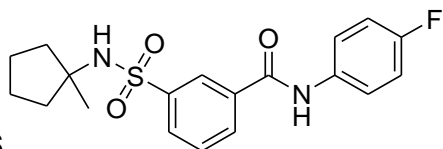
mente purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O de 40 % a 80 %, v/v; NH₄HCO₃ de 0,06 % como adição). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **9** (0,48 g) Método A; Rt: 4,6 min. m/z : 365,2 (M+H)⁺ Massa exata: 364,1; [α]₂₀ D = +15,56 (c 0,10, MeOH); ¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,35 (1 H, s l), 8,32 - 8,48 (1 H, m), 8,15 - 8,32 (1 H, m), 8,03 (1 H, s l), 7,83 - 7,94 (1 H, m), 7,68 - 7,83 (3 H, m), 7,06 - 7,31 (2 H, m), 3,70 - 3,87 (2 H, m), 3,51 - 3,70 (2 H, m), 3,32 - 3,48 (1 H, m), 1,85 - 2,04 (1 H, m), 1,59 - 1,78 (1 H, m)

[000203] Compostos preparados similarmente como descrito para os compostos **8** e **9** a partir das correspondentes aminas em vez de tetra-hidrofuran-3-amina :



Composto **10**

[000204] Método B; Rt: 4,24 min. m/z: 365,2 (M+H)⁺ Massa exata: 364,1;



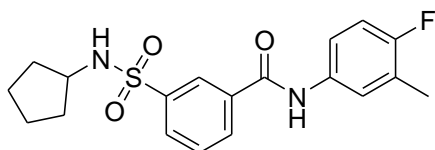
Composto **76**

[000205] Usando 1-metilciclopentanamina em vez de tetra-hidrofuran-3-amina, purificado usando Gemini 250*20 mm*5 μ m (eluente: CH₃CN em H₂O (TFA a 0,1 %) de 40 % a 70 %, v/v). Método B; Rt: 4,24 min. m/z : 377,2 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1;

Síntese de ácido 3-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzoico:

[000206] A uma mistura resfriada em gelo de ciclopentanamina (1,93 g, 22,66 mmol) e uma solução de NaOH (1,81 g, 45,32 mmol) em H₂O (25 mL) e THF (25 mL) foi adicionado ácido 3-(clorossulfonil)benzoico

(5,0 g, 22,66 mmol) em porções. A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 2 horas. A mistura resultante foi diluída com H₂O (20 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL). A camada aquosa foi separada e ajustada pH = 2 por HCl a 4 N e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para originar ácido 3-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzoico (4,5 g).

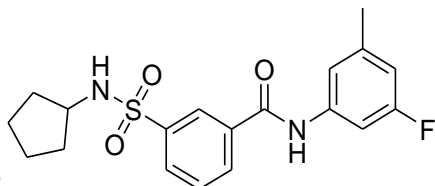


Composto 11

[000207] A uma mistura resfriada em gelo de ácido 3-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzoico (250 mg, 0,928 mmol), 4-fluoro-3-metilanilina (116,2 mg, 0,928 mmol), HATU (388,2 mg, 1,021 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi adicionado DIPEA (359,8 mg, 2,784 mmol) sob uma atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso saturado (10 mL), salmoura e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 10/90). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi adicionalmente purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O: de 45 % a 75 %, v/v; HCl a 0,01 % como adição). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta iônica Amberlite IRA-900 (forma de OH), filtrada e liofilizada até à secura para originar o composto 11 (170,0 mg). Método B; Rt: 4,31 min. m/z: 377,2 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,47 (1 H, s l), 8,33-8,35 (1 H, m), 8,17 (1 H, dm, *J*=8,0), 7,98 (1 H, dm, *J*=8,0), 7,78 (1 H, d,

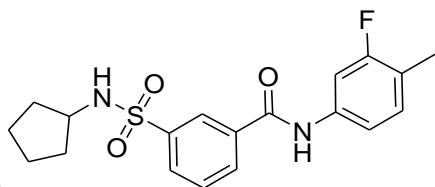
$J=7,0$ Hz), 7,74 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,62 - 7,68 (1 H, m), 7,53 - 7,61 (1 H, m), 7,13 (1 H, t, $J=9,0$ Hz), 3,37 - 3,48 (1 H, m), 2,23 (3 H, d, $J=1,8$ Hz), 1,44 - 1,69 (4 H, m), 1,12 - 1,45 (4 H, m)

[000208] Preparado similarmente ao composto **11** começando a partir das correspondentes anilinas em vez de 4-fluoro-3-metilanilina :



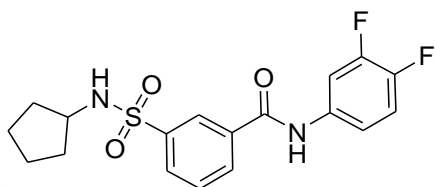
Composto **12**

[000209] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,60 (1 H, bs), 8,36 (1 H, t, $J=1,5$ Hz), 8,19 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 8,02 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 7,81 (1 H, d, $J=7,5$ Hz), 7,78 (1 H, t, $J=7,5$ Hz), 7,55 (1 H, dm, $J=11,0$ Hz), 7,38 - 7,46 (1 H, m), 6,82 (1 H, dm, $J=9,5$ Hz), 3,41 - 3,54 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,45 - 1,70 (4 H, m), 1,19 - 1,45 (4 H, m); Método B; Rt: 4,41 min. m/z: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Massa exata: 376,1



Composto **13**

[000210] O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 40/60). Método B; Rt: 4,41 min. m/z: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Massa exata: 376,1

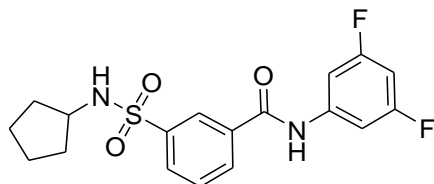


Composto **14**

[000211] Método B; Rt: 4,34 min. m/z: 381,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Massa exata: 380,1

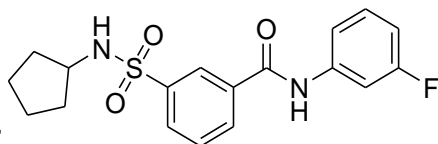
[000212] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 - 1,44 (m, 4 H), 1,44 - 1,68 (m, 4 H), 3,44 (sxt, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,45 (dt, $J=10,6, 9,0$ Hz,

1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 7,77 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,93 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 8,35 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H)



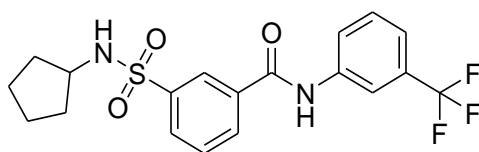
Composto **15**

[000213] Método B; Rt: 4,43 min. m/z: 381,2 (M+H)⁺ Massa exata: 380,1



Composto **77**

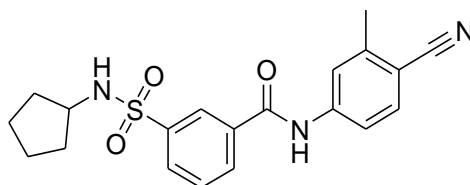
[000214] Método B; Rt: 5,45 min. m/z: 363,2 (M+H)⁺ Massa exata: 362,1



Composto **81**

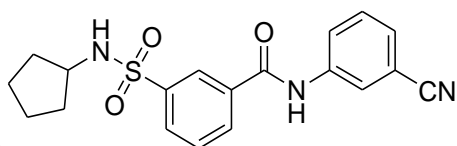
[000215] purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho (coluna: Phenomenex Synergi 200 mm*77 mm, 10 um; fase móvel: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 45 % a 75 %). Método A; Rt: 5,87 min. m/z: 413,2 (M+H)⁺ Massa exata: 412,1

Composto **16**



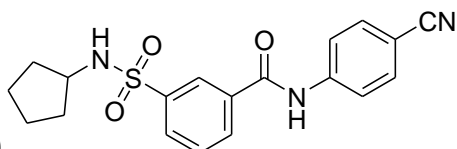
[000216] Uma solução de ácido 3-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzoico (500 mg, 1,73 mmol) em dicloreto de oxalila (10 mL) foi agitada a 45°C durante 5 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. O cloreto de 3-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzoíla em bruto (600 mg) foi usado como tal no próximo passo. A uma mistura resfriada em gelo de cloreto 3-(N-

ciclopentilsulfamoíl)benzoíla (600 mg, 1,74 mmol) e 4-amino-2-metilbenzonitrila (230 mg, 1,74 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionada piridina (10 mL) sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O de 50 % a 80 %, v/v; TFA a 0,05 % como adição). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta iônica Amberlite IRA-900 (forma de OH), filtrada e liofilizada resultando no composto **16** (250 mg). Método B; Rt: 4,23 min. m/z: 384,2 (M+H)⁺ Massa exata: 383,1.



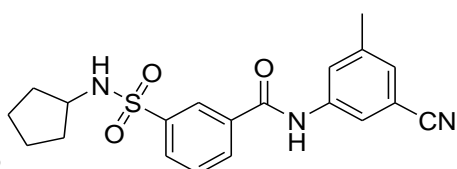
Composto **75**

[000217] Preparado similarmente como descrito para o composto **16** usando 3-aminobenzonitrila em vez de 4-amino-2-metilbenzonitrila. Método A; Rt: 5,24 min. m/z: 370,2 (M+H)⁺ Massa exata: 369,1.



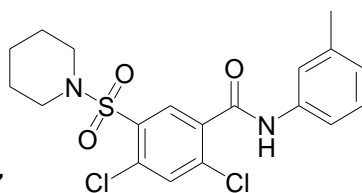
Composto **80**

[000218] Preparado similarmente como descrito para o composto **16** usando 4-aminobenzonitrila em vez de 4-amino-2-metilbenzonitrila. Método A; Rt: 5,32 min. m/z: 370,2 (M+H)⁺ Massa exata: 369,1.

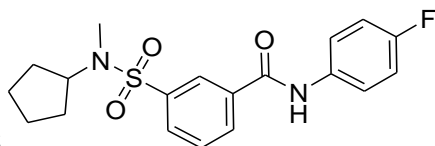


Composto **82**

[000219] Preparado similarmente como descrito para o composto **16** usando 3-amino-5-metilbenzonitrila em vez de 4-amino-2-metilbenzonitrila. Método A; Rt: 5,52 min. m/z: 384,2 (M+H)⁺ Massa exata: 383,1.

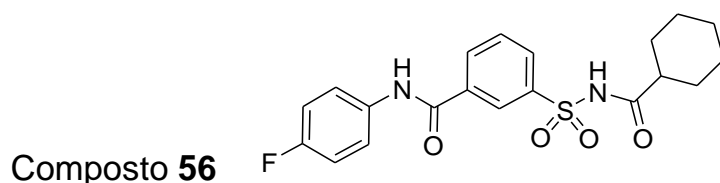
**Composto 17**

[000220] A uma solução do composto ácido 2,4-dicloro-5-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoico (1,0 g, 2,96 mmol), *m*-toluídina (0,38 g, 3,55 mmol), e HATU (1,69 g, 4,44 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionado DIPEA (1,15 g, 8,88 mmol) sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre MgSO₄ anidro e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 40/60). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*, resultando no composto **17** (0,65 g). Método B; Rt: 4,70 min. m/z: 427,1 (M+H)⁺ Massa exata: 426,1

**Composto 46**

[000221] A uma solução de ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (1,10 g, 4,97 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (aq., 2 mL, 5 N) em banho de gel seguido por adição de N-metilciclopentanamina (0,50 g, 4,97 mmol). Após agitação a 25 °C durante 3 horas, a mistura reacional foi diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). A camada aquosa foi ajustada até pH = 3 por HCl (2 N) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo* resultando em ácido 3-(N-ciclopentil-N-metilsulfamoíl)benzoico (0,8 g). A uma solução de ácido 3-(N-ciclopentil-N-metilsulfamoíl)benzoico (0,80 g, 2,82 mmol), 4-fluoroanilina (0,31 g, 2,82 mmol), e HATU (1,61 g, 4,24 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL), resfriada

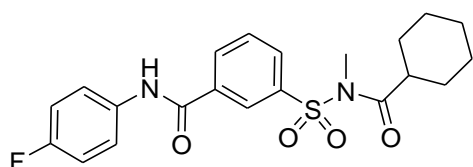
a um banho de gelo, foi adicionado DIPEA (1,09 g, 8,47 mmol) sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre MgSO₄ anidro e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O de 30% a 80 %, v/v; TFA a 0,05 % como adição). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta iônica Amberlite IRA-900 (forma de OH), filtrada e liofilizada até à secura resultando no composto **46** (0,73 g). Método B; Rt: 4,43 min. m/z: 377,2 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1



[000222] 4-Fluoroanilina (0,93 g, 8,366 mmol) e DIPEA (2,91 mL, 16,732 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (20 mL). cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (2 g, 8,366 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado em uma porção a 0 °C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. A mistura reacional (40 mL) contendo cloreto de 3-(4-fluorofenilcarbamoíl)benzeno-1-sulfonila foi usada para o próximo passo sem purificação adicional. Amônia (2,52 g, 18 mmol, 25-28 % por peso) foi adicionada a uma solução de cloreto de 3-(4-fluorofenilcarbamoíl)benzeno-1-sulfonila (obtida como acima, 6 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 20°C. HCl a 1 N (30 mL) foi adicionado à mistura reacional e os voláteis foram parcialmente removidos *in vacuo*. O precipitado formado foi filtrado e coevaporado com tolueno (10 mL), resultando em N-(4-fluorofenil)-3-sulfamoílbenzamida (1,6 g). Uma solução de N-(4-fluorofenil)-3-sulfamoílbenzamida (1,8 g, 6,12 mmol) e cloreto de ciclohexanocarbonila (1,79 g, 12,23 mmol) em clorofórmio (40 mL) com

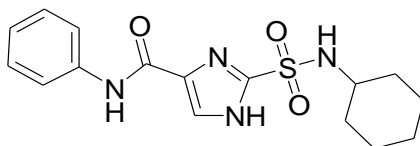
SiO₂ (180 mg) e H₂SO₄ (0,5 mL) foi submetida ao refluxo durante 1 hora. Foi adicionado diclorometano (20 mL) e o sólido foi filtrado. O filtrado foi lavado com água (10 mL) e seco sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30). O produto obtido (1,2 g, pureza 95 %) foi adicionalmente lavado com éter de metila e *t*-butila (10 mL) resultando no composto **56** (500 mg, 99,7 % de pureza). Método A; Rt: 5,51 min. m/z: 405,2 (M+H)⁺ Massa exata: 404,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,16 (1 H, s l), 10,62 (1 H, s l), 8,41 (1 H, t, *J*=2,0 Hz), 8,27 (1 H, dm, *J*=7,5 Hz), 8,09 (1 H, dm, *J*=7,5 Hz), 7,73 - 7,82 (3 H, m), 7,07 - 7,33 (2 H, m), 2,11 - 2,31 (1 H, m), 1,43 - 1,80 (5 H, m), 0,94 - 1,32 (5 H, m)

Composto **48**



[000223] O composto **56** (600 mg) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (6 mL) e MeOH (2 mL) e TMSCHN₂ (3,7 mL, 7,415 mmol, 2 M em hexano) foram adicionados gota a gota a 20 °C. A mistura foi agitada durante 2 horas a 20 °C. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna *flash* (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30) resultando em um resíduo (0,41 g). O produto obtido foi adicionalmente purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (TFA a 0,1 %) de 20 % a 50 %, v/v). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. O precipitado foi filtrado e a água residual foi removida por liofilização resultando no composto **48** (300 mg). Método B; Rt: 4,60 min. m/z: 419,2 (M+H)⁺ Massa exata: 418,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,62 (1 H, s l), 8,40 -

8,45 (1 H, m), 8,28 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 8,13 (1 H, dm, $J=7,5$ Hz), 7,66 - 7,95 (3 H, m), 7,07 - 7,33 (2 H, m), 3,40 (3 H, s), 2,73 - 2,92 (1 H, m), 1,42 - 1,77 (5 H, m), 0,90 - 1,35 (5 H, m).

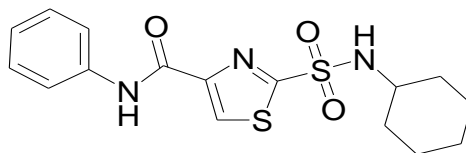


Composto **63**

[000224] Uma mistura de 2-(clorossulfonil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (1 g, 4,19 mmol), Et_3N (1,27 g, 12,55 mmol) e ciclohexanamina (0,623 g, 6,28 mmol) em THF (25 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (Coluna: C18; Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075 %, V/V); Fase móvel B: acetonitrila; Caudal: 80 mL/min; Gradiente: 25-55 %, 30 min) resultando em 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (0,6 g) como um sólido amarelo claro. A uma solução de 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (0,6 g, 1,99 mmol) em EtOH- H_2O (3/1; 20 mL) foi adicionado LiOH (0,145 g, 6,055 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura reacional foi neutralizada com HCl (2 M), diluída com água e depois extraída com EtOAc, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada resultando em ácido 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)-1H-imidazol-4-carboxílico (400 mg) como um sólido branco. Uma mistura de ácido 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,3 g, 1,098 mmol), anilina (0,102 g, 1,098 mmol), DIPEA (0,284 g, 2,196 mmol) e HATU (0,501 g, 1,317 mmol) em DMF (25 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi purificada por HPLC preparativa (Coluna: YMC 150x30 mm.

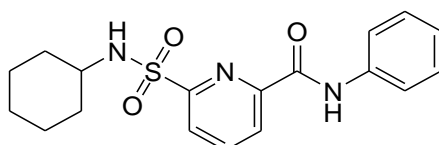
[000225] Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075 %, V/V); Fase móvel B: acetonitrila; Caudal: 30 mL/min; Gradiente: 40-70 %, 8 min) resultando no composto **63** (218 mg). Método B; Rt: 3,98 min. m/z: 349,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 348,1. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ

ppm 1,26 (s, 5 H) 1,51 - 1,62 (m, 1 H) 1,65 - 1,80 (m, 4 H) 3,23 - 3,29 (m, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,67-7,74 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H);



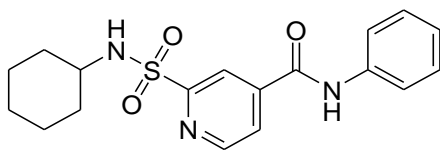
Composto **64**

[000226] Uma mistura de 2-(clorossulfonil)thiazol-4-carboxilato de etila (3 g, 11,73 mmol), Et₃N (3,56 g, 35,2 mmol) e ciclohexanamina (1,75 g, 17,65 mmol) em THF (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa resultando em 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)thiazol-4-carboxilato de etila (2 g) como um sólido branco. A uma solução de 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)thiazol-4-carboxilato de etila (2 g) em EtOH-THF (1/1, 60 mL) foi adicionado LiOH (0,451 g, 18,83 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura reacional foi neutralizada com HCl (2 M), diluída com água e depois extraída com EtOAc, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* resultando em ácido 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)thiazol-4-carboxílico (1,7 g) como um sólido branco. Uma mistura de ácido 2-(N-ciclohexilsulfamoíl)thiazol-4-carboxílico (1 g), anilina (0,321 g, 3,44 mmol), DIPEA (1,33 g, 10,29 mmol) e HATU (1,57 g, 4,13 mmol) em DMF (40 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (Coluna: SYNERGI 250*50 10 um; Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075%, V/V); Fase móvel B: acetonitrila Caudal: 80 mL/min Gradiente: 35-65 %, 30 min) resultando no composto **64** (895 mg) como um sólido branco. Método B; Rt: 4,45 min. m/z: 366,1 (M+H)⁺ Massa exata: 365,1



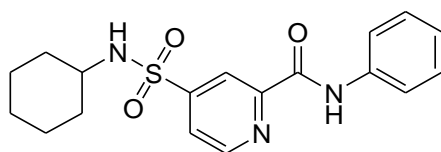
Composto **65**

[000227] A mistura de 6-cloro-N-fenilpicolinamida (4 g, 17,19 mmol), fenilmetanotiol (3,23 g, 25,79 mmol) e K_2CO_3 (4,75 g, 34,38 mmol) em DMF foi agitada a 80 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (150 mL), e lavada com salmoura (2 x 200 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (EtOAc a 20 % em éter de petróleo) para se obter 6-(benziltio)-N-fenilpicolinamida (2,8 g). N-Clorossuccinimida (3,42 g, 25,6 mmol) foi adicionada à mistura de 6-(benziltio)-N-fenilpicolinamida (2 g, 6,24 mmol) em ácido acético (60 mL) e água (40 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 (100 mL). Após lavagem com água, a camada orgânica foi adicionada à mistura de ciclohexanamina (12,4 g, 125 mmol) e Et_3N (50 mL) em CH_2Cl_2 (200 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi lavada com NH_4Cl (saturado), salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa (Coluna: Synergi 150*30 mm*5 um; Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075 %, V/V); Fase móvel B: acetonitrila; Caudal: 30 mL/min; Gradiente: 46-76 % (solvente B), 8 min) resultando no composto **65** (330 mg). Método B; Rt: 4,46 min. m/z: 360,2 ($M+H$)⁺ Massa exata: 359,1. ¹H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,00 - 1,31 (m, 5 H) 1,34 - 1,47 (m, 1 H) 1,51 - 1,71 (m, 4 H) 3,02 - 3,13 (m, 1 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,15 (dd, $J=6,3$, 2,5 Hz, 1 H) 8,23 - 8,28 (m, 1 H) 8,29-8,36 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H)

Composto **66**

[000228] Uma mistura de 2-cloro-N-fenilisonicotinamida (2 g, 8,6

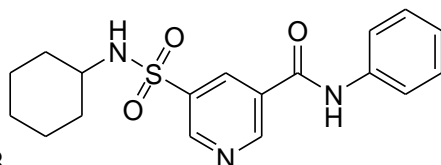
mmol), fenilmetanotiol (2,11 g, 17 mmol) e K_2CO_3 (2,35 g, 17 mmol) em DMF foi agitada a 80 °C durante 18 horas. A reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 0-20 % em éter de petróleo) resultando em 2-(benziltio)-N-fenilisonitocinamida (1,7 g). N-Clorossuccinimida (2,56 g, 19,2 mmol) foi adicionada a uma mistura de 2-(benziltio)-N-fenilisonicotinamida (1,5 g, 4,68 mmol) em ácido acético (20 mL) e água (10 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 (20 mL). Após lavagem com água, a camada orgânica foi adicionada à mistura de ciclohexanamina (4,641 g, 46,8 mmol) e Et_3N (10 mL, 71,74 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi lavada com NH_4Cl (saturado), salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por HPLC preparativa (Coluna: C18-10 μm ; Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075 %, V/V); Fase móvel B: acetonitrila; Caudal: 80 mL/min; Gradiente: 40-70% (solvente B), 25min) resultando no composto **66** (250 mg). Método B; Rt: 4,22 min. m/z: 360,2 ($M+H$)⁺ Massa exata: 359,1. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,96 - 1,08 (m, 1 H) 1,08 - 1,24 (m, 4 H) 1,40 - 1,52 (m, 1 H) 1,53 - 1,67 (m, 4 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,97 (s l, 1 H) 8,12 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H)



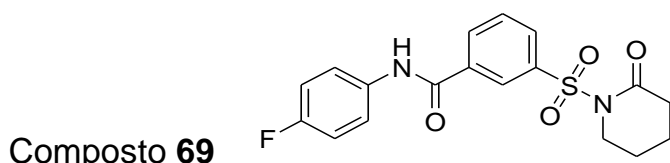
Composto **67**

[000229] 2-Cloro-N-ciclohexilpiridina-4-sulfonamida (540 mg, 1,965 mmol), $PdCl_2dppf$ (100 mg, 0,137 mmol) e Et_3N (5,89 mmol) em meta-

nol (50 mL) foram agitados a 50 °C durante 18 horas sob atmosfera de CO (50 psi). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido (700 mg) contendo 4-(N-ciclohexilsulfamoíl)picolinato de metila foi usado no próximo passo sem purificação adicional. K₂CO₃ (421 mg, 3,05 mmol) foi adicionado à mistura de 4-(N-ciclohexilsulfamoíl)picolinato de metila em metanol e água. A mistura foi agitada a 20 °C durante 18 horas. O solvente foi removido, o resíduo foi diluído com água (50 mL) e lavado com EtOAc (2 x 50 mL). A camada aquosa foi depois ajustada até pH = 3 com HCl a 1 M e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas resultando em ácido 4-(N-ciclohexilsulfamoíl)picolínico (380 mg). HATU (0,76 g, 2,0 mmol) foi depois adicionado a uma mistura de ácido 4-(N-ciclohexilsulfamoíl)picolínico (380 mg, 1,34 mmol), anilina (251 mg, 2,7 mmol) e DIPEA (0,517 g, 4,0 mmol) em DMF (50 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi diluída com água (200 mL), e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10-20 % em éter de petróleo) resultando no composto **67** como um sólido branco (330 mg). Método B; Rt: 4,58 min. m/z: 360,2 (M+H)⁺ Massa exata: 359,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 - 1,26 (m, 5 H) 1,37 - 1,50 (m, 1 H) 1,50 - 1,69 (m, 4 H) 2,98-3,12 (m, 1 H) 7,15 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H) 7,32-7,45 (m, 2 H) 7,86-7,97 (m, 2 H) 8,03 (dd, *J*=5,0, 1,5 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H)

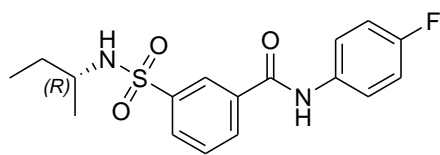
Composto **68**

[000230] Cloreto de tionila (10 mL, 137 mmol) foi adicionado gota a gota a água (60 mL) a 0-5 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. CuCl (40 mg, 0,4 mmol) foi adicionado, e a mistura (mistura A) foi resfriada até -5 °C. A uma mistura de ácido 5-aminonicotínico em HCl conc. (35 mL) foi adicionada uma solução de NaNO₂ (2,76 g, 40 mmol) em de água (40 mL) a -5 °C até 0 °C (mistura B). A mistura B foi adicionada porção a porção à mistura A ao longo de 30 minutos, mantendo a temperatura a -5 °C até 0 °C. Após agitação a 0 °C durante 1 hora, o sólido foi coletado por filtração, lavado com água, e seco *in vacuo* resultando em ácido 5-(clorossulfonil)nicotínico (1,05 g). A mistura de ácido 5-(clorossulfonil)nicotínico (1 g, 4,5 mmol), ciclohexanamina (0,893 g, 9 mmol) e Et₃N (1,37 mmol, 13,5 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC (Coluna: C18 10 um; Fase móvel A: água purificada (TFA a 0,075 %, V/V); Fase móvel B: acetonitrila; Caudal: 80 mL/min; Gradiente: 30-60 % (solvente B), 30 min) resultando em ácido 5-(N-ciclohexilsulfamoil)nicotínico como um sólido branco (1 g). HATU (2,6 g, 7 mmol) foi adicionado à mistura de ácido 5-(N-ciclohexilsulfamoil)nicotínico (1 g, 3,5 mmol), anilina (391 mg, 4,2 mmol) e DIPEA (1,36 g, 10,5 mmol) em DMF (50 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi diluída com de água (200 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10-100 % em éter de petróleo) resultando no composto **68** (708 mg) como sólido branco. Método B; Rt: 4,58 min. m/z: 360,2 (M+H)⁺ Massa exata: 359,1



[000231] A uma solução resfriada em gelo de ácido 5-aminopentanoico (1,2 g, 3,44 mmol) e NaOH a 1 N (8 mL) em THF (16 mL) foi adicionado cloreto de 3-(4-fluorofenilcarbamóil)benzeno-1-sulfonila (0,444 g, 3,78 mmol). Depois, a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante a noite. A mistura resultante foi diluída com HCl a 1 N (10 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo: acetato de etila: de 100: 0 a 65:35) resultando em ácido 5-(3-(4-fluorofenilcarbamóil)fenilsulfonamido)pentanoico (0,9 g).

Uma mistura de ácido 5-(3-(4-fluorofenilcarbamóil)fenilsulfonamido)pentanoico (400 mg, 0,913 mmol), anidrido acético (0,466 g, 4,57 mmol) e AcOK (1,79 g, 18,3 mmol) em tolueno (25 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 150 °C durante 30 minutos. O precipitado formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho (eluente: CH₃CN em H₂O (HCl a 0,05 %) de 0 % a 35 %, v/v). As frações puras foram coletadas e ajustadas para pH = 7 com resina de permuta iônica Amberlite IRA-900(OH). A resina foi filtrada e o filtrado foi liofilizado até à secura resultando no composto **69** (200 mg). Método A; Rt: 4,97 min. m/z: 377,2 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,78 - 1,87 (m, 2 H), 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,44 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,95 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H), 7,08 (t, *J*=8,7 Hz, 2 H), 7,55 - 7,70 (m, 3 H), 8,15 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (s l., 1 H), 8,49 (s, 1 H)

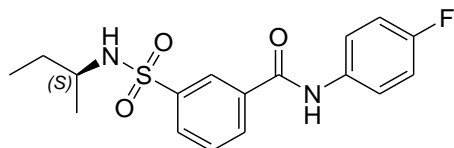


Composto **70**

[000232] A uma mistura resfriada em gelo de (*R*)-butan-2-amina (0,500 g, 6,837 mmol) e NaOH (0,547 g, 13,67 mmol) em H₂O (15 mL) e THF (15 mL) foi adicionado ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (1,508 g, 6,84 mmol) em porções. A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 2 horas. A mistura resultante foi diluída com H₂O (15 mL) e extraída com acetato de etila (15 mL). A camada aquosa foi separada e o pH foi ajustado até 3 por HCl a 1 N e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em ácido (*R*)-3-(*N*-sec-butilsulfamoíl)benzoico (0,73 g).

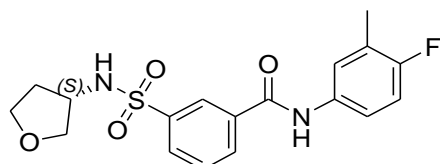
[000233] A uma mistura resfriada em gelo de ácido (*R*)-3-(*N*-sec-butilsulfamoíl)benzoico (730 mg, 4 mmol), 4-fluoroanilina (347 mg, 3,121 mmol), HATU (1,294 g, 3,404 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado DIPEA (1,48 mL, 8,51 mmol) sob atmosfera de N₃. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso saturado (10 mL), salmoura e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 55/45). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por separação SFC (Chiralcel OJ, 20 µm; CO₂ Supercrítico : MeOH (dietilamina a 0,2 %)). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*, resultando no composto **70** (300 mg). Método A; Rt: 5,25 min. m/z: 351,2 (M+H)⁺ Massa exata: 350,1. $[\alpha]_D^{20} = -$ (c= 0,2, MeOH). $[\alpha]_D^{20} = -9,9$ (c 0,435 p/v %, DMF); Coluna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm; Fase móvel: metanol (dietilamina a 0,05 %) em CO₂ de 5 % a 40 %; Caudal: 2,5

mL/min; Rt: 7,58 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,70 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 0,88 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 1,30 (quin, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,01 - 3,18 (m, 1 H), 7,21 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,67 (d l., $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,8$, 5,1 Hz, 2 H), 8,00 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).



Composto 71

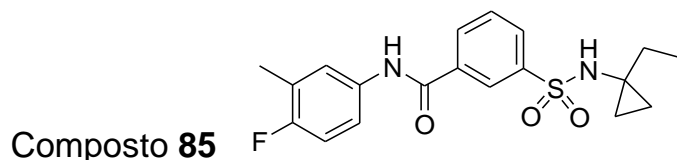
[000234] Preparado similarmente como descrito para o composto **70** começando a partir de (*S*)-butan-2-amina em vez de (*R*)-butan-2-amina. Método B; Rt: 4,03 min. m/z : 351,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 350,1 ($[\alpha]_D^{20}$ = + (c= 0,2, MeOH). $[\alpha]_{20}^D$ = + 9,49 (c 0,611 p/v %, DMF), Coluna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 μm ; Fase móvel: metanol (di-etilamina a 0,05 %) em CO_2 de 5 % a 40 %; Caudal: 2,5 mL/min; Rt: 7,73 min. $[\alpha]_{589}^{20}$ +9,49° (c 0,61 p/v %, MeOH)



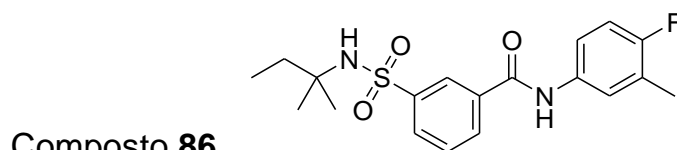
Composto 72

[000235] Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (1200 mg, 5,0 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL). Uma solução de 4-fluoro-3-metilanilina (625 mg, 5,0 mmol) e trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionada à mistura a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi usada no próximo passo sem purificação adicional. À mistura reacional acima foi adicionada uma solução de trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) e (*S*)-tetra-hidrofuran-3-amina (460,0 mg, 5,3 mmol) em diclorometano (15 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida reversa de elevado desempenho (eluente: CH_3CN em água (TFA a 0,1 %) de 25 a 55, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente or-

gânico foi evaporado. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO_3 aquoso saturado até $\text{pH} = 7-8$. A mistura foi extraída com diclorometano ($3 \times 15 \text{ mL}$). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* resultando no composto **72** (620 mg). Método A; Rt: 4,88 min. m/z : 379,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 378,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,56 - 1,65 (m, 1 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 2,22 - 2,28 (m, 3 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,73 - 3,79 (m, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2 \text{ Hz}$, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,67 (dd, $J=7,0, 2,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,78 (t, $J=7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 8,02 (d, $J=7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 8,10 (d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 1 H), 8,21 (d, $J=7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H)



[000236] Preparado similarmente como descrito para o composto **72** usando hidrocloreto de 1-etilciclopropanamina em vez de (S)-tetra-hidrofuran-3-amina. O composto **85** foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH_3CN em H_2O (NH_4HCO_3 a 0,5 %) de 43 % a 73 %, v/v). Método B; Rt: 4,17 min. m/z : 377,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 376,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,35-0,45 (m, 2 H), 0,49-0,58 (m, 2 H), 0,77 (t, $J=7,2 \text{ Hz}$, 3 H), 1,31 (q, $J=7,1 \text{ Hz}$, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 7,15 (t, $J=9,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,69 (d, $J=7,0 \text{ Hz}$, 1 H), 7,76 (t, $J=7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,98 (d, $J=7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

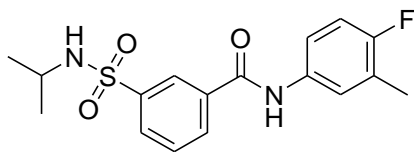


[000237] Preparado similarmente como descrito para o composto **72** usando hidrocloreto de 2-metilbutan-2-amina em vez de (S)-tetra-

hidrofuran-3-amina. Purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em água de 47 % a 77 %, v/v). Método D; Rt: 5,97 min. m/z : 379,1 (M+H)⁺ Massa exata: 378,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 0,73 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 1,44 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,23 (d, *J*=1,0 Hz, 3 H), 7,12 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H), 8,01 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

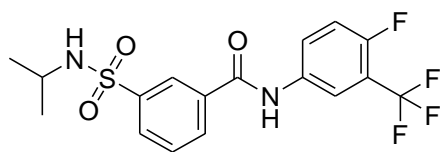
[000238] Síntese alternativa do composto **72**:

[000239] Uma mistura de cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (4,61 g, 19,28 mmol) em tolueno (45 mL) foi submetida ao refluxo sob um fluxo gentil de nitrogênio. 4-fluoro-3-metilanilina (2,19 g, 17,53 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionada gota a gota à solução em refluxo. Após adição, a mistura foi submetida ao refluxo durante outros 30 minutos. A mistura foi de seguida resfriada até temperatura ambiente, e uma mistura de tosilato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano (5 g, 19,28 mmol) e di-isopropiletilamina (15 mL) em tolueno (15 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionada gota a gota. Após adição, a mistura foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com HCl (2 x 100 mL, 1 M aq), água (2 x 100 mL) e NaHCO₃ (2 x 100 mL, sat. aq). A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado usando cromatografia em sílica-gel (CH₂Cl₂-MeOH 100:0 a 95:5) originando cloreto de 3-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoíl)benzeno-1-sulfonila (1,07 g) durante eluição de CH₂Cl₂, seguido pelo composto **72** (2,85 g) como um sólido branco após remoção do solvente (seco em um forno de vácuo a 55 °C durante 20 horas). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,21$ (c 0,67 p/v %, MeOH), Método F; Rt: 0,88 min. m/z : 379,1 (M+H)⁺ Massa exata: 378,1. O composto foi cristalizado a partir de CH₂Cl₂: DSC (De 30 a 300 °C a 10°C/min): 149 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,21$ (c 0,65 p/v %, DMF).

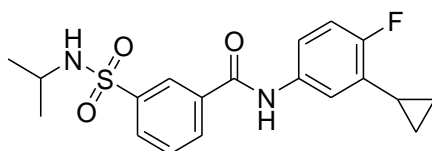


Composto **73**

[000240] A uma solução resfriada em gelo de ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (50,0 g, 226,6 mmol) em acetato de etila (1000 mL) foi adicionada isopropilamina (67,0 g, 1,13 mol) em uma porção. A mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 3 horas. A mistura resultante foi diluída com HCl a 1 N (500 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (400 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida resultando ácido 3-(N-isopropilsulfamoíl)benzoico (46 g). A uma mistura resfriada em gelo de ácido 3-(N-isopropilsulfamoíl)benzoico (7,0 g, 28,77 mmol), 4-fluoro-3-metilanilina (3,6 g, 28,77 mmol) e DIPEA (18,6 g, 143,91 mmol) em CH₂Cl₂ (70 mL) foi adicionado HATU (12,0 g, 31,56 mmol) sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a 20 ° durante 16 hora***s. O solvente foi removido *in vacuo*. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso saturado (30 mL), salmoura (20 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho em SYNERGI 250*50 10 um (eluente: CH₃CN em H₂O (TFA a 0,05%) de 35% a 65%, v/v). As frações puras foram coletadas e ajustadas para pH = 7 com resina de permuta aniônica Amberlite IRA-900(OH) . A resina foi filtrada. O filtrado foi liofilizado até à secura resultando no composto **73** (7,5 g). Método B; Rt: 3,44 min. m/z: 351,1 (M+H)⁺ Massa exata: 350.1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,49 (1 H, s l), 8,36 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,19 (1 H, ddd, *J*=7,8, 1,5, 1,0 Hz), 8,01 (1 H, ddd, *J*=7,8, 1,5, 1,0 Hz), 7,76 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=7,0, 3,0 Hz), 7,75 (1 H, bs), 7,59 (1 H, ddd, *J*=9,0, 4,5, 3,0 Hz), 7,15 (1 H, t, *J*=9,0 Hz), 3,14 - 3,33 (1 H, m), 2,25 (3 H, d, *J*=1,5 Hz), 0,96 (6 H, d, *J*=6,5 Hz).

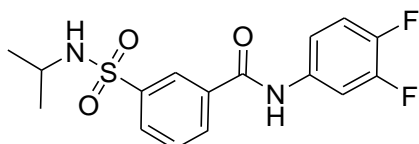
**Composto 74**

[000241] Preparado similarmente como descrito para o composto **73**, usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina em vez de 4-fluoro-3-metilanilina. Purificado em HPLC Synergi 150x30 mmx5 um (eluente: CH₃CN em H₂O (HCl a 0,05 %) de 45% a 75%, v/v). Método A; Rt: 5,62 min. m/z: 405,2 (M+H)⁺ Massa exata: 404,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,82 (1 H, s), 8,39 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,17 - 8,30 (2 H, m), 8,07 - 8,17 (1 H, m), 8,03 (1 H, d, *J*=7,8), 7,73-7,83 (2 H, m), 7,55 (1 H, t, *J*=10,0 Hz), 3,20 - 3,33 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, *J*=6,5 Hz).

**Composto 84**

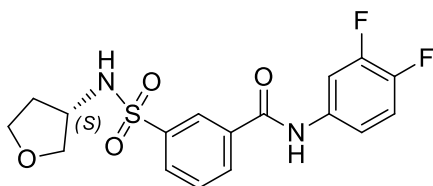
[000242] Uma mistura de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (preparada similarmente como descrito para o composto **73**, usando 3-bromo-4-fluoroanilina em vez de 4-fluoro-3-metilanilina e purificada através de cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (NH₄HCO₃ a 0,05 %) de 40 % a 70 %, v/v); 700 mg, 1,69 mmol), ácido ciclopropilborônico (0,22 g, 2,529 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,20 g, 0,169 mmol) e Na₂CO₃ (1,43 g, 13,49 mmol) em água (7 mL), EtOH (7 mL) e tolueno (7 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas durante 40 minutos a 100 °C sob N₂. A mistura reacional foi filtrada através de celite. Foi adicionada água (10 mL) ao filtrado e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (TFA a 0,1 %) de 20 % a 50 %, v/v). As frações

puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi adicionalmente purificado por cromatografia com fluido supercrítico (Coluna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 um, Fase móvel: metanol (dietilamina a 0,05 %) em CO₂ de 5 % a 40 %. Caudal: 2,5 mL/min). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em água (5 mL) e liofilizado até à secura resultando no composto **84** (35 mg) Método B; Rt: 4,18 min. m/z : 377,1 (M+H)⁺ Massa exata: 376,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,97 - 8,07 (m, 2 H), 7,65 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,01 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 4,65 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 3,44-3,58 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 1,10 (d, J=6,5 Hz, 6 H), 0,96 - 1,06 (m, 2 H), 0,71 - 0,82 (m, 2 H).



Composto **88**

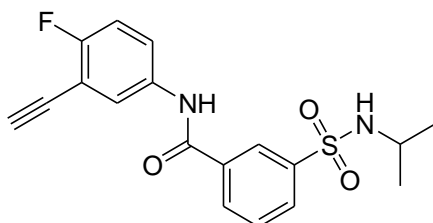
[000243] Preparado similarmente como descrito para o composto **73**, usando 3,4-difluoroanilina em vez de 4-fluoro-3-metilanilina. Método E; Rt: 5,31 min. m/z : 355,1 (M+H)⁺ Massa exata: 354,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 8,36 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 1 H), 7,94 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 2 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 0,96 (d, J=6,5 Hz, 6 H).



Composto **90**

[000244] Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (1200 mg, 5,0 mmol)

foi dissolvido em diclorometano (15 mL). Uma solução de 3,4-difluoroanilina (650 mg, 5,0 mmol) e trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionada à mistura a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora. À mistura reacional obtida foi adicionada uma solução de trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) e (S)-tetra-hidrofuran-3-amina (460,0 mg, 5,3 mmol) em diclorometano (15 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho sobre RP-18 (eluente: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 30 a 60, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado até pH = 7-8. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* resultando no composto **90** (710 mg) Método A; Rt: 4,16 min. m/z : 383,0 (M+H)⁺ Massa exata: 382,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 2 H), 7,45 (dt, *J*=10,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,78 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, *J*=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H). SFC: Coluna: Chiralcel OJ-H 250x4,6 mm I.D., 5 um; Fluxo: 2,35 mL/min; Fase móvel: metanol (dietilamina a 0,05 %) em CO₂ de 5 % a 40 %; Rt: 5,61 Min. $[\alpha]_D^{20} = + 3,21$ (c 0,624 p/v %, DMF)

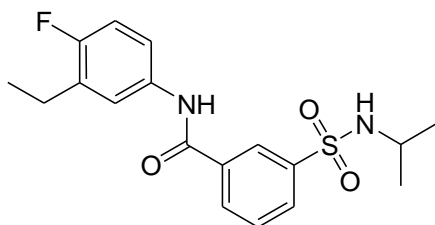


Composto **91**

[000245] N-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (1,5 g, 3,61 mmol), etiniltrimetilsilano (1,77 g, 18,06 mmol),

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,127g, 0,181mmol) e iodeto de cobre (34,4 mg, 0,181 mmol) foram dissolvidos em di-isopropilamina (10 mL). A mistura foi agitada a 80 °C na autoclave durante 24 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e diclorometano (30 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 60/40) resultando em

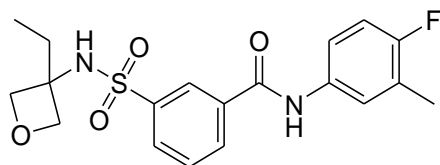
N-(4-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)fenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (0,8 g). N-(4-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)fenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (0,8 g, 1,66 mmol) e TFA (4 mL) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 anidro (16 mL). A mistura foi agitada a 25 °C durante a noite e de seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 75/25), resultando no composto **91** (220 mg). Método A; Rt: 5,12 min. m/z: 361,3 (M+H)⁺ Massa exata: 360,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,60 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,18 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,97 (1 H, dd, *J*=6,5, 3,0 Hz), 7,77 - 7,84 (1 H, m), 7,70 - 7,79 (2 H, m), 7,32 (1 H, t, *J*=9,0 Hz), 4,52 (1H, s) 3,22 - 3,31 (1 H, m), 0,94 (6 H, d, *J*=6,5 Hz).



Composto **92**

[000246] N-(4-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)fenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (0,8 g, 1,66 mmol) e TFA (4 mL) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 anidro (16 mL). A mistura foi agitada a 25 ° durante a noite. A mistura foi concentrada resultando em N-(3-etnil-4-

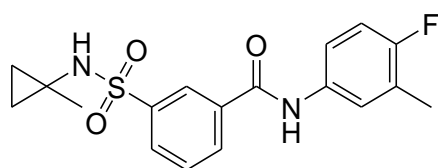
fluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida em bruto que foi usada como tal no próximo passo (650 mg). A uma solução de N-(3-etinil-4-fluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (0,6 g) em MeOH (20 mL) foi adicionado Pd-C (10 %, 0,2 g) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (50 psi) a 25 °C durante 4 horas. Após filtração em celite, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho em fase reversa C-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (HCl a 0,05 %) de 42% a 72%, v/v). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta aniônica Amberlite IRA-900 (forma de OH), filtrada e liofilizada até à secura resultando no composto **92** (160 mg). Método B; Rt: 4,13 min. m/z: 365,3 (M+H)⁺ Massa exata: 364,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,48 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,18 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,70 - 7,78 (2 H, m), 7,65 - 7,70 (1 H, m), 7,57 - 7,65 (1 H, m), 7,13 (1 H, t, *J*=9,0 Hz), 3,21 - 3,32 (1 H, m), 2,62 (2 H, q, *J*=7,5 Hz), 1,18 (3 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,94 (6 H, d, *J*=6,5 Hz).



Composto **93**

[000247] A uma solução de cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (0,50 g, 2,09 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado DIPEA (1,35 g, 10,45 mmol) seguido por adição lenta de 4-fluoro-3-metilanilina (0,25 g, 1,99 mmol). Após agitação a 25 °C durante 0,5 horas foi adicionada 3-etiloxetan-3-amina (0,21 g, 2,09 mmol). Após 1 hora, a mistura resultante foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre MgSO₄ anidra. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petró-

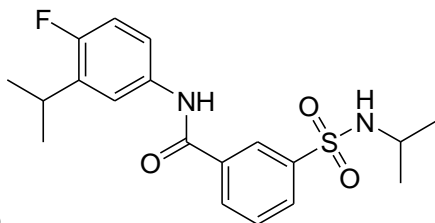
leo/acetato de etila de 100/0 a 80/70) resultando no composto **93** (70 mg). Método B; Rt: 3,79 min. m/z: 393,3 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,50 (1 H, s), 8,47 (1 H, s l), 8,38 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,78 (1 H, t, *J*=8,0 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=7,5, 2,5 Hz), 7,56 - 7,64 (1 H, m), 7,15 (1 H, t, *J*=9,0 Hz), 4,51 (2 H, d, *J*=6,5 Hz), 4,19 (2 H, d, *J*=6,5 Hz), 2,25 (3 H, d, *J*=1,5 Hz), 1,84 (2 H, q, *J*=7,0 Hz), 0,64 (3 H, t, *J*=7,0 Hz).



Composto **94**

[000248] Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (1200 mg, 5,0 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL). Uma solução de 4-fluoro-3-metilanilina (625 mg, 5,0 mmol) e trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionada à mistura a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi usada no próximo passo sem purificação adicional (em bruto, 30 mL). À mistura reacional acima foi adicionada uma solução de trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) e 1-metilciclopropanamina (425,0 mg, 5,9 mmol) em diclorometano (15 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho em fase reversa (eluente: CH₃CN em água de 40% a 70%, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado até pH = 7-8. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* resultando no composto **94** (365 mg). Método B; Rt: 3,40 min. m/z: 363,0 (M+H)⁺ Massa exata: 362,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,49 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,17 - 8,23 (2 H, m), 7,99 (1 H, d, *J*=8,0 Hz),

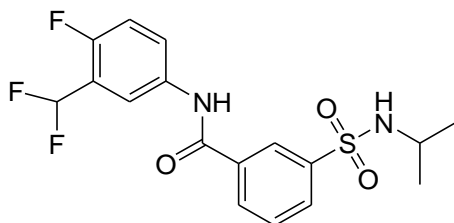
7,76 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J=7,0$, 2,5 Hz), 7,56 - 7,62 (1 H, m), 7,14 (1 H, t, $J=9,0$ Hz), 2,25 (3 H, d, $J=1,5$ Hz), 1,06 (3 H, s), 0,58 - 0,63 (2 H, m), 0,37 - 0,42 (2 H, m)



Composto **95**

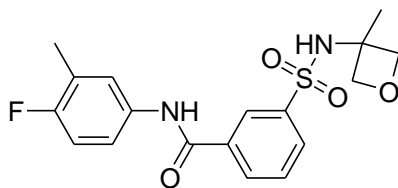
[000249] Uma mistura de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (800 mg, 1,93 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,65 g, 3,85 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (111 mg, 0,096 mmol) e K_2CO_3 (0,53 g, 3,85 mmol) em dioxano (8 mL) e água (2 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas durante 110 minutos a 120 °C sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 mL) e o catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. Foi adicionada água (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre fase reversa C-18 (eluente: CH_3CN em H_2O (TFA a 0,1 %) de 40% a 70%, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente orgânico foi removido *in vacuo*. A camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando em N-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)fenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (300 mg). N-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)fenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (180 mg) e Pd/C (úmido) (20 mg) foram agitados em metanol (4 mL) sob uma atmosfera de hidrogênio a 25 °C durante 3 horas. A mistura foi filtrada sobre celite e o filtrado foi evaporado até à secura *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30). Os voláteis foram removidos *in vacuo*, re-

sultando no composto **95** (175 mg). Método B; Rt: 4,33 min. m/z: 379,3 (M+H)⁺ Massa exata: 378,1;



Composto **96**

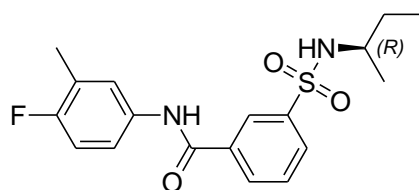
[000250] 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (1,20 g, 7,448 mmol), ácido 3-(N-isopropilsulfamoíl)benzoico (0,90 g, 3,699 mmol) e DIPEA (1,93 mL, 11,10 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (10 mL) e foi adicionado HATU (1,41 g, 3,699 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e H₂O (10 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho sobre fase reversa C-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (NH₄HCO₃ a 0,1 ‰) de 45 % a 75 %, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente orgânico foi removido *in vacuo*. A camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **96** (0,885 g). Método A; Rt: 5,16 min. m/z: 387,3 (M+H)⁺ Massa exata: 386,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,72 (1 H, s), 8,38 (1 H, t, *J* = 1,5 Hz), 8,21 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,06 - 8,13 (1 H, m), 8,02 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,92 - 8,00 (1 H, m), 7,72 - 7,82 (2 H, m), 7,40 (1 H, t, *J* = 9,5 Hz), 7,25 (1 H, t, *J* = 55 Hz), 3,23 - 3,32 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, *J* = 6,5 Hz).



Composto **97**

[000251] A cloreto de 3-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoíl)benzeno-1-sulfonila (500 mg, 1,53 mmol) em tolueno (10 mL) à temperatura am-

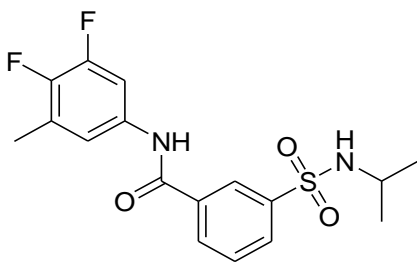
biente, uma solução de di-isopropiletilamina (0,657 mL, 141,6 mmol) e hidrocloreto de 3-metil-3-oxetanamina (207 mg, 1,68 mmol) em tolueno (5 mL) e diclorometano (10 mL) foram adicionados gota a gota. Após 2 horas, a mistura reacional foi lavada com ácido clorídrico a 1 M (2 x 10 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL) e salmoura (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida até somente permanecer tolueno. O precipitado branco formado foi filtrado e recristalizado a partir de di-isopropiléter e acetonitrila. Os cristais foram secos em um forno de vácuo a 55 °C durante 20 horas originando o composto **97** (361 mg) como um sólido branco. Método F; Rt: 0,89 min. m/z : 379,0 (M+H)⁺ Massa exata: 378,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 2,25 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H), 4,14 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H), 4,56 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H), 7,14 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, *J*=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,77 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 1 H), 8,20 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,37 (t, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,50 (s l., 1 H), 10,48 (s, 1 H).



Composto **98**

[000252] A cloreto de 3-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)benzeno-1-sulfonila (500 mg, 1,53 mmol) em tolueno (10 mL) à temperatura ambiente, uma solução de di-isopropiletilamina (0,657 mL, 141,6 mmol) e (*R*)-(-)-2-aminobutano (130 mg, 1,83 mmol) em tolueno (5 mL) e diclorometano (10 mL) foram adicionados gota a gota. Após 2 horas, a mistura reacional foi lavada com HCl aquoso a 1 M (2 x 10 mL), NaHCO₃ (2 x 10 mL) e salmoura (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida até somente permanecer tolueno. O precipitado branco formado foi filtrado, recristalizado (di-isopropiléter e acetonitrila) e seco *in vacuo* a 55 °C durante 20 horas resultando no composto **98** (257 mg) como um sólido branco.

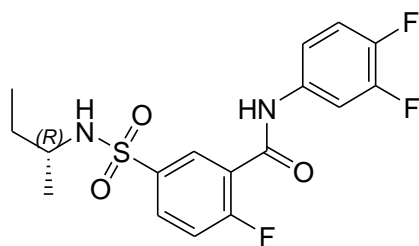
Método F; Rt: 1,04 min. m/z : 382,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 364,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,31 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,25 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 3,05-3,18 (m, 1 H), 7,14 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,75 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,36 (t, *J*=1,5 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Composto 99

[000253] Uma mistura de ácido 3-(N-isopropilsulfamoíl)benzoico (2,3 g, 9,615 mmol), 3-bromo-4,5-difluoroanilina (2 g, 9,615 mmol) e DIPEA (5 mL) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi resfriada até 0 °C e foi adicionado HATU (4,39 g, 11,538 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas a 20 °C. A mistura foi lavada com HCl a 1 N (30 mL) e salmoura (30 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30) resultando em N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida em bruto (4 g). Uma mistura de N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-3-(N-isopropilsulfamoíl)benzamida (1 g, 2,308 mmol), ácido metilborônico (1 g, 4,616 mmol), Cs₂CO₃ (2,26 g, 6,924 mmol), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (95 mg, 0,231 mmol) e Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,21 g, 0,231 mmol) em dioxano (15 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas durante 40 minutos a 120 °C sob atmosfera de N₂. Após resfriamento, a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30) e adicionalmente purificado por cromatografia líquida preparati-

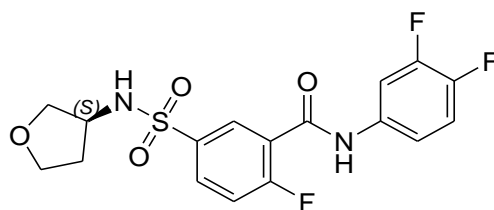
va de elevado desempenho sobre fase reversa C-18 (eluente: CH₃CN em H₂O (TFA a 0,1 %) de 38% a 68%, v/v). As frações puras foram coletadas e metade dos voláteis foi removida *in vacuo*. A mistura foi ajustada até pH = 7 com resina de permuta aniônica Amberlite IRA-900 (OH) e a resina foi filtrada. O solvente orgânico foi concentrado *in vacuo* e a camada aquosa foi liofilizada até à secura. O produto obtido foi adicionalmente purificado por cromatografia em sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/0 a 70/30), resultando no composto **99** (190 mg). Método A; Rt: 6,09 min. m/z: 369,2 (M+H)⁺ Massa exata: 368,1, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,35 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,09 - 8,17 (2 H, m), 8,04 (1 H, dt, *J*=8,0, 1,5 Hz), 7,66 (1 H, t, *J*=8,0 Hz), 7,54 (1 H, ddd, *J*=11,5, 6,5, 3,0 Hz), 7,14 - 7,22 (1 H, m), 4,72 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 3,43-3,60 (1 H, m), 2,32 (3 H, d, *J*=2,0 Hz), 1,10 (6 H, d, *J*=6,5 Hz).



Composto **100**

[000254] Ácido 5-(clorossulfonil)-1-fluorobenzoico (7 g, 29,3 mmol) foi dissolvido em diclorometano (70 mL). DMF (0,7 mL) foi adicionado, seguido pela adição gota a gota de cloreto de oxalila (4,46 g, 35,16 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 20 °C. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o cloreto de 5-(clorossulfonil)-2-fluorobenzoíla em bruto foi dissolvido em diclorometano (15 mL). Uma solução de 3,4-difluoroanilina (3,6 g, 27,87 mmol) e DIPEA (4,6 g, 35,20 mmol) em diclorometano (60 mL) foi adicionada à mistura a 0°C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 hora e usada no próximo passo diretamente. À mistura reacional acima foi adicionada uma solução de (*R*)-(-)-2-aminobutano (2,2 g, 29,34 mmol) e DIPEA (4,6 g, 35,20 mmol) em diclorometano (60 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agita-

da a 25 °C durante 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho em fase reversa (eluente: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 25 % a 55 %, v/v). As frações puras foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. A solução aquosa foi ajustada até pH = 7 com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo*. O resíduo obtido foi suspenso em água (10 mL) e a camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **100** (4,7 g). Método B; Rt: 4,70 min. m/z: 387,2 (M+H)⁺ Massa exata: 386,1.



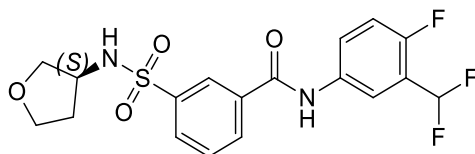
Composto **101**

[000255] Hidrocloreto de (S)-tetra-hidrofuran-3-amina (5,17 g, 42 mmol) e NaOH (5 g, 126 mmol) foram dissolvidos em THF (50 mL) e H₂O (50 mL). Ácido 5-(clorossulfonil)-2-fluorobenzoico (10 g, 42 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 4 horas. A mistura foi lavada com acetato de etila (3 x 20 mL). A camada aquosa foi separada e ajustada até pH = 3 com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* resultando em ácido (S)-2-fluoro-5-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (2,1 g). Ácido (S)-2-fluoro-5-(N-(tetra-hidrofuran-3-il)sulfamoíl)benzoico (1 g, 3,457 mmol), 3,4-difluoroanilina (0,53 g, 4,15 mmol) e trietilamina (0,7 g, 6,9 mmol) foram dissolvidos em DMF (400 mL) e foi adicionado HATU (1,57 g, 4,15 mmol) a 0 °C. A mistura foi de seguida agitada a 20 °C durante 6 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado

por cromatografia em sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) resultando no composto **101** (0,8 g). Método B; Rt: 4,15 min. m/z: 401,3 (M+H)⁺ Massa exata: 400,1

[000256] Síntese de ácido 3-[[*(3S)*-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico:

[000257] Hidrocloreto de (*3S*)-tetra-hidrofuran-3-amina (5,6 g, 45,3 mmol) e NaOH (5,2 g, 130 mmol) foram dissolvidos em THF (50 mL) e H₂O (50 mL). Ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (10 g, 45,325 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 4 horas. A camada aquosa foi separada e o pH foi ajustado até 2 com HCl a 1 N. A mistura foi lavada com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* resultando em ácido 3-[[*(3S)*-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (11,2 g).

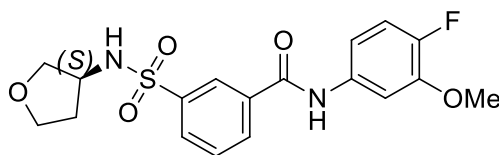


Composto **102**

[000258] Uma mistura de hidrocloreto de (*S*)-tetra-hidrofuran-3-amina (11,2 g, 90,7 mmol) e NEt₃ (50,5 mL, 362,6 mmol) em CH₂Cl₂ seco (400 mL) foi agitada durante 5 minutos a 20 °C.

[000259] Ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (20 g, 90,7 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 20 °C. A mistura reacional foi lavada com HCl a 1 N (100 mL), a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido *in vacuo*, resultando em ácido 3-[[*(3S)*-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (16,3 g). Ácido 3-[[*(3S)*-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (3 g, 11,058 mmol), 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina (2,1 g, 13,3 mmol) e trietilamina (3,3 g, 33 mmol) foram dissolvidos em DMF (400 mL). PyBrOP (132705-51-2, 6,2 g, 13,3 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 50°C durante 12 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o

resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (fase móvel: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 30 % a 60 %). As frações puras foram coletadas e neutralizadas com NaHCO₃ sólido. O solvente orgânico foi removido *in vacuo* e o precipitado formado foi filtrado, lavado com H₂O (5 mL) e seco sob elevado vácuo. O resíduo obtido foi suspenso em água (5 mL) e liofilizado até à secura resultando no composto **102** (2,3 g). Método A; Rt: 5,32 min. m/z: 415,2 (M+H)⁺ Massa exata: 414,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 - 1,68 (m, 1 H) 1,82 - 1,99 (m, 1 H) 3,27 - 3,42 (m, 1 H) 3,51 - 3,90 (m, 4 H) 7,26 (t, *J*=55 Hz, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,01 - 8,08 (m, 1 H) 8,08 - 8,15 (m, 2 H) 8,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

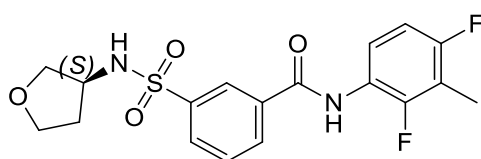


Composto **103**

[000260] Ácido 3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (400 mg, 1,47 mmol) foi dissolvido em DMF (0,5 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). (COCl)₂ (223 mg, 1,76 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi coevaporado com tolueno (2 x 10 mL) resultando em cloreto de 3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoíla em bruto (400 mg). O produto em bruto foi usado no próximo passo sem purificação. Cloreto de 3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoíla (200 mg) foi dissolvido em diclorometano (5 mL). 4-Fluoro-3-metoxi-anilina (78 mg, 0,552 mmol) e trietilamina (167 mg, 1,65 mmol) foram adicionadas a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, lavada com H₂O (5 mL) e a camada de água extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida reversa de elevado desempenho de fase reversa (fase móvel: CH₃CN em água

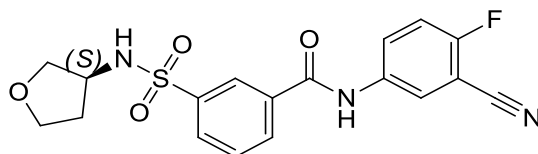
(TFA a 0,1 %) de 30 % a 60 %). As frações puras foram coletadas e neutralizadas com NaHCO₃ sólido. O solvente orgânico foi removido *in vacuo*. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com H₂O (5 mL) e seco sob elevado vácuo. O resíduo foi suspenso em água (5 mL), liofilizado até à secura resultando no composto **103** (140 mg). Método A; Rt: 4,98 min. m/z: 395,2 (M+H)⁺ Massa exata: 394,1

[000261] Preparado similarmente como descrito para o composto **103**:



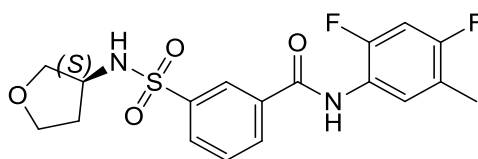
Composto **104**

[000262] Método A; Rt: 5,17 min. m/z: 397,3 (M+H)⁺ Massa exata: 396,1



Composto **105**

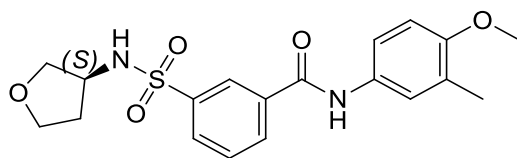
[000263] Método A; Rt: 5,10 min. m/z: 389,1 (M+H)⁺ Massa exata: 390,2



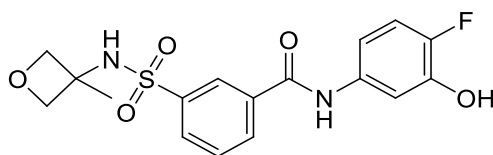
Composto **106**

[000264] Método A; Rt: 5,18 min. m/z: 397,2 (M+H)⁺ Massa exata: 396,1

[000265] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 - 1,69 (m, 1 H) 1,82 - 1,98 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 3,35 - 3,40 (m, 1 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,66 - 3,83 (m, 2 H) 7,32 (t, *J*=10,0 Hz, 1 H) 7,49 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H) 7,79 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 1 H) 8,23 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,40 (s l, 1 H)

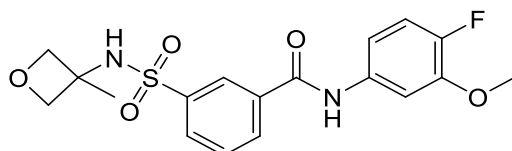
**Composto 107**

[000266] Ácido 3-[[3-(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (270 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL). 3-Metil-4-metoxianilina (165 mg, 1,2 mmol) e trietilamina (145 mg, 1,4 mmol) foram adicionadas à mistura a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 5 minutos. Foi adicionado HATU (456 mg, 1,2 mmol) e a mistura foi adicionalmente agitada a 20 °C durante 8 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho (Coluna: Phenomenex Synergi C18 150*20 mm*5 um. A: H₂O + TFA a 0,1 % B: MeCN de 30 % a 60 % B em A). As frações de produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado *in vacuo*. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* resultando no composto **107** (135 mg). Método A; Rt: 5,24 min. m/z: 391,3 (M+H)⁺ Massa exata: 390,1

**Composto 108**

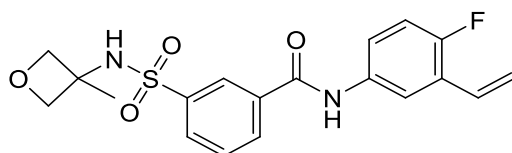
[000267] 5-Amino-2-fluoro-fenol (234 mg, 1,84 mmol) e ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (500 mg, 1,84 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (8 mL). PyBrOP (132705-51-2, 1030 mg, 2,21 mmol) foi adicionado seguido pela adição gota a gota de DIPEA (714 mg, 5,53 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 25 °C. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso saturado (15 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e salmoura e seco sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho de fase reversa (fase mó-

vel: CH₃CN em água (NH₄HCO₃ a 0,05 %) de 29 % a 39 %). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa residual foi liofilizada até à secura resultando no composto **108** (60 mg). Método A; Rt: 4,47 min. m/z: 381,2 (M+H)⁺ Massa exata: 380,1



Composto **109**

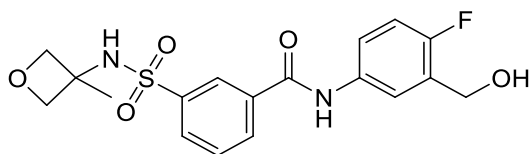
[000268] Preparado similarmente como descrito para o composto **108**, usando 4-fluoro-3-metoxi-anilina em vez de 5-amino-2-fluorofenol. Método A; Rt: 5,03 min. m/z: 395,2 (M+H)⁺ Massa exata: 394,1



Composto **110**

[000269] DIPEA (2,85 g, 22,08 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (3,0 g, 11,06 mmol) e HATU (4,20 g, 11,05 mmol) em DMF (100 mL) a 25 °C. Após 30 minutos, 3-bromo-4-fluoro-anilina (2,1 g, 11,05 mmol) foi adicionada à solução. A mistura reacional foi agitada a 25 °C durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 10/1 a 5/1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo* resultando em N-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzamida (composto **160**, 2,5 g). Uma mistura de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzamida (0,3 g, 0,68 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (54,2 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,068 mmol), KOAc (108 mg, 1,1 mmol) e Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol) em CH₃CN (10 mL) e H₂O (2 mL) foi aquecida por irradiação de microondas durante 30 minutos a 130 °C sob uma atmosfera de N₂. A mis-

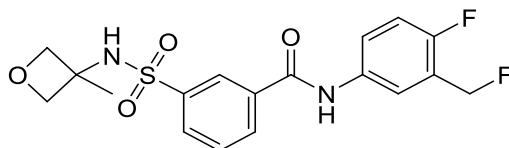
tura reacional foi filtrada através de Celite e o bolo de filtração foi lavado com acetato de etila (2 x 10 mL). A camada orgânica foi separada do filtrado, lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho de fase reversa (eluente: CH₃CN em H₂O (NH₃.H₂O a 0,05 %) de 30 % a 80 %, v/v). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **110** (70 mg). Método B; Rt: 4,19 min. m/z: 391,3 (M+H)⁺ Massa exata: 390,1.



Composto **111**

[000270] Ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (3 g, 11,06 mmol), 5-amino-2-fluoro-benzoato de metila (2,33 g, 13,2 mmol) e DIPEA (2,84 g, 22 mmol) foram dissolvidos em DMF (40 mL). HATU (5,02 g, 13,2 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 3:1) resultando em 2-fluoro-5-[[3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoíl]amino]benzoato de metila (2,3 g). 2-Fluoro-5-[[3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoíl]amino]benzoato de metila (0,3 g, 0,71 mmol) foi dissolvido em THF (5 mL) e etanol (5 mL). NaBH₄ (53 mg, 1,4 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2 horas a 20 °C. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (fase móvel: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 34% a 64%). As frações puras foram coletadas e neutralizadas com NaHCO₃ sólido. O solvente orgânico foi removido *in vacuo*. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O (5 mL) e seco sob elevado vácuo. O resíduo foi

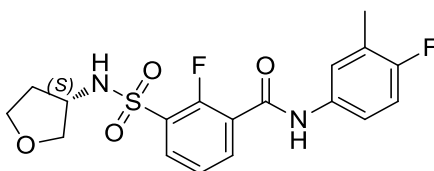
suspenso em água (5 mL) e a camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **111** (220 mg). Método A; Rt: 4,34 min. m/z: 395,3 (M+H)⁺ Massa exata: 394,1.



Composto **127**

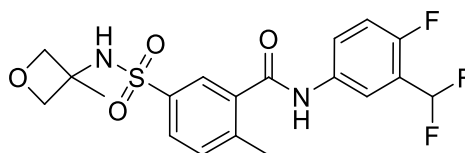
[000271] (2-Fluoro-5-nitro-fenil)metanol (4,3 g, 25,1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 mL). Trifluoreto de dietilaminoxofre (4,5 g, 27,9 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura a -30 °C. A mistura foi agitada a 10 °C durante 4 horas. Metanol (10 mL) foi adicionado à mistura e a mistura foi adicionalmente agitada a 10 °C durante 30 minutos. A mistura foi lavada com salmoura (30 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo*, resultando em 1-fluoro-2-(fluorometil)-4-nitro-benzeno (3,9 g). Uma mistura de 1-fluoro-2-(fluorometil)-4-nitro-benzeno (3,1 g, 17,9 mmol), ferro (4,0 g, 71,6 mmol) e metanol (30 mL) foi agitada a 65 ° durante 8 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*, resultando em 4-fluoro-3-(fluorometil)anilina (1,5 g). Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (300 mg, 1,2 mmol) e trietilamina (150 mg, 1,5 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (20 mL). 4-Fluoro-3-(fluorometil)anilina (175 mg, 1,22 mmol) foi adicionada à mistura a 0°C. A mistura foi agitada a 10 °C durante 30 minutos. A mistura foi usada no próximo passo sem purificação adicional. Trietilamina (152 mg, 1,5 mmol) e 3-metil-3-oxetanamina (131 mg, 1,5 mmol) foram adicionados à mistura reacional obtida acima a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (Coluna: Gemini 250*20 mm*5 um. A: H₂O + TFA a 0,1 % B: MeCN. 27 % a 57 % B em A). As frações de produto foram coletadas e

o solvente orgânico foi removido *in vacuo*. A fração foi neutralizada por NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e a camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*, resultando no composto **127** (91,1 mg). Método A; Rt: 4,95 min. m/z: 397,3 (M+H)⁺ Massa exata: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H) 4,14 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 4,56 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,52 (d, J=48 Hz, 2 H) 7,31 (t, J=9,4 Hz, 1 H) 7,72 - 7,89 (m, 2 H) 7,92-7,97 (m, 1 H) 8,03 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,67 (s, 1 H).



Composto **112**

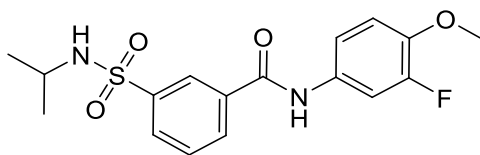
[000272] O composto **123** (255 mg, 0,592 mmol) e Pd/C (50 mg) foram agitados em metanol (25 mL) sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada, concentrada e o resíduo obtido seco *in vacuo* a 50 °C resultando no composto **112** como uma resina incolor (174 mg). Método G; Rt: 1,57 min. m/z : 397,1 (M+H)⁺ Massa exata: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,55 - 3,79 (m, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,85 - 8,02 (m, 2 H), 8,40 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 10,62 (s, 1 H)



Composto **113**

[000273] Hidrocloreto de 3-metiloxetan-3-amina (210 mg, 1,7 mmol) e NaOH (204 mg, 5,1 mmol) foram dissolvidos em 2-metiltetra-hidrofurano (5 mL) e H₂O (5 mL). Ácido 5-clorossulfonil-2-metilbenzoico (400 mg, 1,7 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 4 horas. A camada aquosa foi separada e ajustada

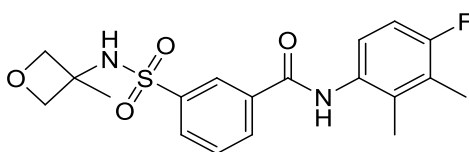
até pH = 3 por HCl aq. (1 N). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* resultando em ácido 2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (250 mg). Ácido 2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (250 mg, 0,876 mmol), 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (178 mg, 1,1 mmol) e DIPEA (232 mg, 1,8 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 mL). HATU (399 mg, 1,05 mmol) foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (fase móvel: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 34% a 64%). As frações puras foram coletadas e neutralizadas com NaHCO₃ sólido. O solvente orgânico foi removido *in vacuo* e o precipitado formado foi filtrado, lavado com H₂O (5 mL) e seco sob elevado vácuo. O resíduo foi suspenso em água (5 mL) e a camada aquosa foi liofilizada até à secura resultando no composto **113** (220 mg). Método A; Rt: 5,28 min. m/z: 429,3 (M+H)⁺ Massa exata: 428,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 4,15 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 4,57 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H) 7,24 (t, *J*=54,5 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,71 - 7,98 (m, 3 H) 8,09 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H) 8,37 (s l., 1 H) 10,74 (s l., 1 H)



Composto **114**

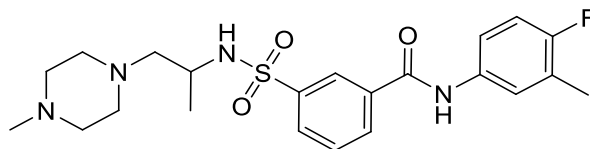
[000274] Ácido 3-(isopropilsulfamoíl)benzoico (190 mg, 0,78 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL). 3-Fluoro-4-metoxianilina (139 mg, 0,94 mmol) e trietilamina (112 mg, 1 mmol) foram adicionadas à mistura a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 5 minutos. HATU (358 mg, 0,94 mmol) foi adicionado à mistura a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 8 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado de-

sempenho (Coluna: Phenomenex Synergi C18 150*20 mm*5 um. A: H₂O + TFA a 0,1 % B: MeCN 30 % a 60 % B em A). As frações de produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* resultando no composto **114** (135 mg). Método A; Rt: 5,60 min. m/z: 367,2 (M+H)⁺ Massa exata: 366,1



Composto **115**

[000275] Preparado similarmente como descrito para o composto **127** usando 4-fluoro-2,3-dimetil-anilina em vez de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. Método A; Rt: 4,98 min. m/z: 393,3 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1.

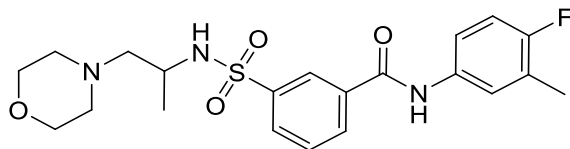


Composto **116**

[000276] 4-Fluoro-3-metil-anilina (9,04 g, 72,2 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de 3-(clorossulfonyl)benzoíla (19,0 g, 79,47 mmol) em tolueno (300 mL) a 110 °C. A mistura resultante foi agitada a 110 °C durante 1 hora e se permitiu que resfriasse até 20 °C durante a noite. O precipitado foi filtrado e recristalizado a partir de tolueno seco resultando em cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (20 g). Cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (15 g, 45,77 mmol) foi adicionado gota a gota a 0 °C a uma solução de 2-aminopropan-1-ol (3,437 g, 45,77 mmol) e trietilamina (6,946 g) em THF (200 mL). A mistura resultante foi agitada durante 10 minutos e depois se permitiu que aquecesse até 20 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi extinta

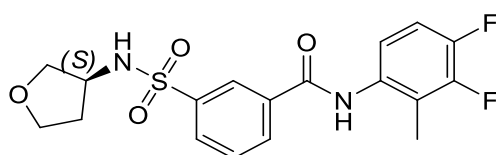
com HCl a 1 N (50 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 50/50), resultando em N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoíl]benzamida (15,6 g). Diazeno-1,2-dicarboxilato de dietila (4,91 g, 28,19 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoíl]benzamida (7,8 g, 21,29 mmol) e PPh₃ (6,14 g, 23,41 mmol) em THF (500 mL) a -70 °C sob Árgon. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora e depois se permitiu que aquecesse até 20 °C durante a noite. A mistura reacional foi extinta com HCl a 1 N (300 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (4 x 400 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 60/40) resultando em N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilazaridin-1-il)sulfonil-benzamida (6,5 g). Uma mistura de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (300 mg, 0,861 mmol) e 1-metilpiperazina (862 mg, 8,61 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 150 °C durante 30 minutos. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 1/100). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho (coluna: Luna 150*30 mm*5 um, fase móvel: CH₃CN em água (NH₄HCO₃ a 0,1%) de 44% a 74%). As frações puras foram coletadas, concentradas *in vacuo* e a solução aquosa residual foi liofilizada

até à secura resultando no composto **116** (250 mg). Método A; Rt: 4,26 min. m/z: 449,4 (M+H)⁺ Massa exata: 448,2



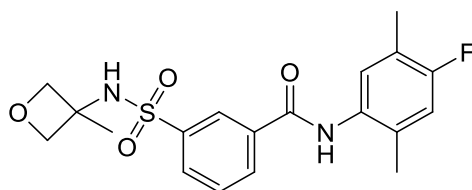
Composto 117

[000277] Preparado similarmente como descrito para o composto **116** usando morfolina em vez de 1-metilpiperazina. Método A; Rt: 4,45 min. m/z: 436,3 (M+H)⁺ Massa exata: 435,2



Composto 118

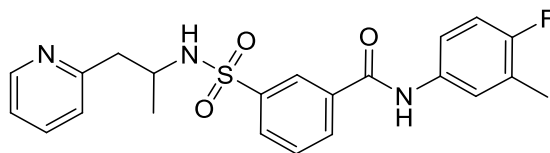
[000278] A uma solução agitada de 3,4-difluoro-2-metil-anilina (369 mg, 2,6 mmol), ácido 3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (700 mg, 2,58 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (1,35 mL, 7,74 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado Pybrop (132705-51-2, 1,82 g, 3,9 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 18 °C. A mistura foi concentrada *in vacuo*, foi adicionado acetato de etila (15 mL) e a camada orgânica foi lavada com HCl a 1 N (15 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL). Após secagem sobre Na₂SO₄ e concentração *in vacuo*, o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho de fase reversa (eluente: CH₃CN em H₂O (NH₃.H₂O a 0,05 %) de 37 % a 37 %, v/v). As frações puras foram coletadas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A camada aquosa foi liofilizada até à secura, resultando no composto **118** (238 mg). Método D; Rt: 5,01 min. m/z : 396,9 (M+H)⁺ Massa exata: 396,1



Composto 119

[000279] Preparada similarmente como descrito para o composto

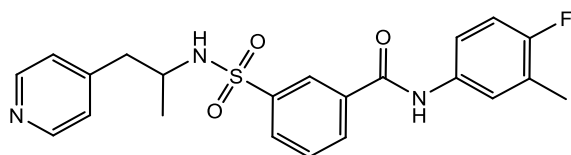
127 usando 4-fluoro-2,5-dimetil-anilina em vez de 4-fluoro-3-(fluorometil)anilina, e DIPEA em vez de NEt₃. Método A; Rt: 5,27 min. m/z: 393,3 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1



Composto **120**

[000280] Uma mistura de 1-(2-piridil)propan-2-amina (207,8 mg, 1,53 mmol) e DIPEA (0,532 mL, 3,05 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (10 mL). Cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]benzenossulfonila (500 mg, 1,53 mmol) foi adicionado porção a porção a 0 °C e a mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura foi lavada com ácido cítrico saturado (10 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL), salmoura e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente do eluente: éter de petróleo/acetato de etila de 100/1 a 1/100). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido *in vacuo*. O sólido obtido foi suspenso em água (10 mL) e acetonitrila (10 mL) e a solução foi liofilizada até à secura resultando no composto **120** (550 mg). Método B; Rt: 3,36 min. m/z: 428,3 (M+H)⁺ Massa exata: 427,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) 2,26 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H) 2,69 (dd, *J*=13,6, 7,3 Hz, 1 H) 2,80 (dd, *J*=13,6, 7,0 Hz, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 3 H) 7,55-7,64 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 1 H) 8,25 (t, *J*=1,5 Hz, 1 H) 8,32 - 8,36 (m, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

Composto **224**



[000281] O composto **224** foi preparado similarmente como descrito para o composto **223**, usando 1-(4-piridil)propan-2-amina em vez de 1-

(2-piridil)propan-2-amina. O composto **224** foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho (coluna: Luna 150*30 mm*4 um, fase móvel: CH₃CN em água (NH₄HCO₃ a 0,05 %) de 40% a 70%).

[000282] Método A; Rt: 4,6 min. m/z: 428,3 (M+H)⁺ Massa exata: 427,1.

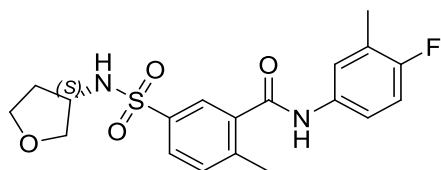
Síntese de cloreto de 5-clorossulfonil-2-metil-benzoíla e cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]-4-metil-benzenossulfonila

[000283] Ácido 5-(clorossulfonil)-1-metilbenzoico (10 g, 42,61 mmol) foi dissolvido em diclorometano (200 mL). N,N-dimetilformamida (166 µL, 2,13 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio.

[000284] Cloreto de oxalila (18,3 mL, 213 mmol) foi adicionado em quatro porções ao longo de uma hora.

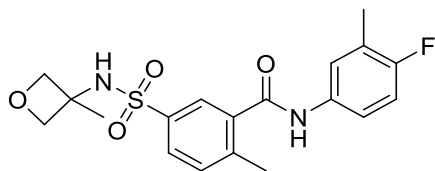
[000285] A mistura resultante foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* e coevaporada duas vezes usando tolueno (2 x 100 mL) originando cloreto de 5-clorossulfonil-2-metil-benzoíla como um óleo amarelo que foi usado como tal. Cloreto de 5-clorossulfonil-2-metil-benzoíla (10,7 g, 42,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (220 mL) e isto foi aquecido até ao refluxo e agitado sob um fluxo gentil de nitrogênio.

[000286] 4-Fluoro-3-metilanilina (4,76 g, 38,1 mmol) em tolueno (80 mL) foi adicionada gota a gota usando uma bomba de seringa (0,8 mL/min). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos enquanto o aquecimento era continuado. Depois, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente. Uma precipitação foi formada e coletada em um filtro de vidro. O sólido obtido foi seco *in vacuo* a 55 °C, originando cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]-4-metil-benzenossulfonila (10,4 g) como um sólido que foi usado como tal no próximo passo.



Composto **121**

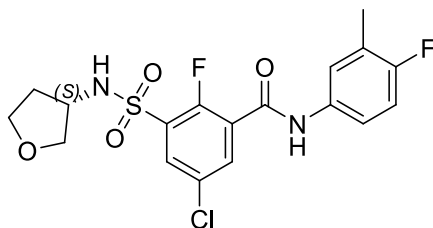
[000287] Uma solução de tosilato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano (0,76 g, 2,93 mmol) e di-isopropiletilamina (1,26 mL, 7,31 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]-4-metil-benzenossulfonila (1 g, 2,93 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi extinta usando HCl (aq/14,6 mL, 14,6 mmol). As camadas foram separadas e a camada de água foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo* e purificados usando cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente da eluição: EtOAc-heptano 0:100 a 100:0). As frações desejadas foram concentradas *in vacuo* e secas *in vacuo* a 55 °C originando o composto **121** como um sólido branco brilhante. Método F; Rt: 0,90 min. m/z: 393,2 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,3 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,38 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 2 H), 7,13 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,66 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 7,96 (s l., 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Composto **122**

[000288] Uma solução de hidrocloreto de 3-metil-3-oxetanamina (0,4 g, 3,22 mmol) e di-isopropiletilamina (1,26 mL, 7,31 mmol) em de diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]-4-metil-benzenossulfonila (1 g, 2,93 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi extinta usando

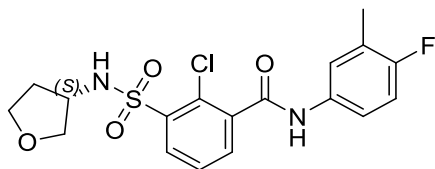
HCl (aq/14,63 mL, 14,63 mmol). As camadas foram separadas e a camada de água foi extraída usando diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentrados *in vacuo* e purificadas usando cromatografia em coluna (gradiente da eluição: EtOAc-heptano 0:100 a 100:0). As frações desejadas foram concentradas *in vacuo* e secas em um forno de vácuo a 55 °C originando o composto **122** como um sólido branco brilhante. Método F; Rt: 0,90 min. m/z: 410,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 3 H), 2,19 - 2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,56 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,13 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, 1 H), 7,74 - 7,90 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Composto **123**

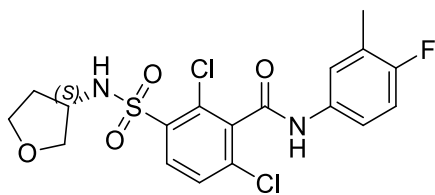
[000289] O composto **123** foi preparado similarmente como descrito para o composto **121** começando a partir de ácido 5-cloro-3-clorossulfonil-2-fluoro-benzoico (comercial da Enamine EN300-35191) através de cloreto de 5-cloro-3-clorossulfonil-2-fluoro-benzoíla CLO-ROFÓRMIO-d) (¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,23 (dd, J=5,4, 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J=5,5, 2,6 Hz, 1 H)). Após cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente da eluição: EtOAc-heptano 10:90 a 100:0), o composto **123** foi cristalizado por adição de H₂O a uma solução quente de iPrOH do composto **123**, resultando no composto **123** como sólido branco (3153 mg). Método G; Rt: 1,81 min. m/z: 431,0 (M+H)⁺ Massa exata: 430,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,79 (m, 1 H), 1,93 - 2,06 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,44 (dd, J=9,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,62 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J=8,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 - 3,98 (m, 1 H), 7,15 (t,

J=9,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=5,2, 2,8 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H)



Composto **124**

[000290] O composto **125** (167 mg, 0,371 mmol) e Pd/C (25 mg) foram agitados em metanol (19 mL) sob atmosfera de hidrogênio durante 80 minutos. A mistura reacional foi filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por SFC preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, MeOH com iPrNH₂ a 0,2 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente resultando no composto **124** (67 mg). Método G; Rt: 1,61 min. m/z: 430,0 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 412,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,45 (dd, J=8,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 6 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,82 (dd, J=7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H)

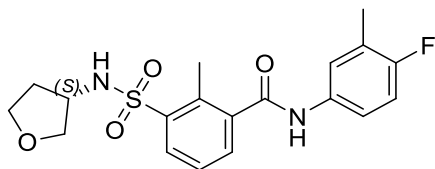


Composto **125**

[000291] O composto **125** foi preparado similarmente como descrito para o composto **126** começando a partir de ácido 2,6-dicloro-3-clorossulfonil-benzoico em vez de ácido 3-clorossulfonil-2-metil-benzoico. Método G; Rt: 1,77 min. m/z: 464,0 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 446,0.

[000292] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,75-1,86 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,57 - 3,65 (m, 1

H), 3,66 - 3,76 (m, 2 H), 3,82 - 3,95 (m, 2 H), 5,45 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,01 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H).



Composto **126**

[000293] Ácido 3-clorossulfonil-2-metil-benzoico (comercial da Enamine EN300-109516; 508,4 mg, 2,17 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 mL). DMF (1 gota) e cloreto de oxalila (1375 mg, 10,83 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 4 horas sob uma atmosfera inerte. A mistura reacional foi concentrada resultando em cloreto de 3-clorossulfonil-2-metil-benzoíla como um óleo amarelo (554 mg) que foi usado como tal no próximo passo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 2,92 - 3,01 (m, 3 H), 7,60 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,27 - 8,41 (m, 2 H). 4-Fluoro-3-metilanilina (227 mg, 1,98 mmol) dissolvida em diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota, ao longo de 5 minutos, a uma solução de cloreto de 3-clorossulfonil-2-metil-benzoíla (550 mg, 2,17 mmol) em tolueno (50 mL) em refluxo. A mistura reacional foi submetida ao refluxo durante 30 minutos e de seguida resfriada em um banho de gelo. Uma solução de tosilato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano (564 mg, 2,17 mmol) e DIPEA (0,85 mL, 4,94 mmol) dissolvida em diclorometano (10 mL) foi adicionada e a mistura obtida foi agitada durante 30 minutos. A mistura resultante foi lavada com HCl (2 x 100 mL/1 M aq), água (2 x 100 mL) e NaHCO_3 (2 x 100 mL/sat. aq). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel (CH_2Cl_2 -MeOH 100:0 a 90:10) e repurificado por aplicação de um gradiente de 10 até 100 % de EtOAc em heptano. As frações do produto foram concentradas e secas durante a noite *in vacuo* a 50 °C originando o composto **126** como um óleo incolor (16,6

mg). Método G; Rt: 1,65 min. m/z: 393,1 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ ppm 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,65 - 3,78 (m, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 2 H), 4,99 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,01 (t, J=8,9 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 2 H), 7,51 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 8,06 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1 H)

[000294] **Procedimento S1:** Uma solução de cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (0,50 g, 1,52 mmol, 1 eq) em tolueno (10 mL) foi adicionada a um frasco contendo uma amina (1,1 eq). DIPEA (657 µL, 3,81 mmol, 2,5 eq) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora. De seguida, HCl a 1 N (5 mL) foi adicionado à mistura reacional.

[000295] **Procedimento S2:** Um tubo foi carregado com cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (250 mg, 0,76 mmol) e uma amina (1,1 eq) e foi adicionado CH₂Cl₂ (5 mL). A solução foi agitada, DIPEA (329 µL, 1,9 mmol, 2,5 eq) foi adicionada e a mistura foi adicionalmente agitada durante 30 minutos. Depois, HCl (1 M aq/5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 5 minutos mais.

[000296] **Procedimento S3:** A uma solução de cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (0,50 g, 1,52 mmol, 1 eq) e DIPEA (657 µL, 3,81 mmol, 2,5 eq) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionada uma amina (1,1 eq). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora. De seguida, HCl a 1 N (5 mL) foi adicionado à mistura reacional.

[000297] **Procedimento S4:** Cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (250 mg, 0,76 mmol) e DIPEA (329 µL, 1,9 mmol, 2,5 eq) dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL) foram adicionados a um tubo contendo uma amina (1,1 eq). A mistura reacional foi agitada durante 3 horas. Foi adicionado HCl a 1 M (5 mL).

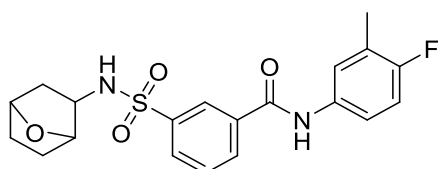
[000298] **Processamento W1:** Foi formado um precipitado. O precipitado foi filtrado, enxaguado com di-isopropiléter e seco em um for-

no de vácuo a 55 °C.

[000299] **Processamento W2:** A camada orgânica foi separada e concentrada *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando um gradiente de heptano a EtOAc como eluente.

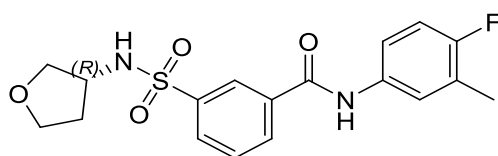
[000300] **Processamento W3:** As camadas foram separadas e a camada orgânica foi carregada em uma coluna de sílica-gel para purificação (com gradiente da eluição: CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 97:3).

[000301] **Processamento W4:** A camada orgânica foi separada e carregada em uma coluna de sílica-gel. A mistura foi purificada usando gradiente da eluição de heptano a EtOAc.



Composto **128**

[000302] Síntese seguindo procedimento S4 com 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina como amina, processamento W4. Método F; Rt: 0,94 min. m/z: 422,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 404,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 - 1,48 (m, 5 H), 1,68 (dd, J=12,5, 7,9 Hz, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 4,14 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 4,44 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,86 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,35 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H).

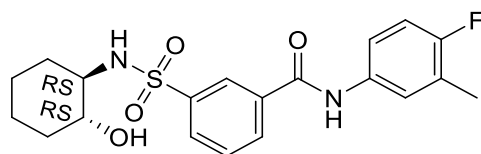


Composto **129**

[000303] Síntese seguindo procedimento S3 com R-(+)-3-aminotetra-hidrofuranotolueno-4-sulfonato como amina, processamento W2.

[000304] Método F; Rt: 0,89 min. m/z: 396,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 378,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,56 - 1,65 (m, 1 H), 1,85 -

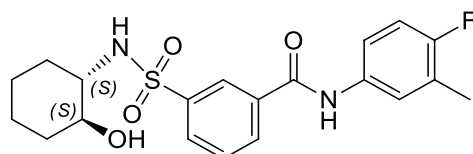
1,94 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,36 (dd, J=9,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,73 - 3,79 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,08 (bs, 1 H), 8,20-8,23(m, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H), $[\alpha]_{20}^D = + 5,8$ (c 0,61 p/v %, MeOH)



Composto **130**

[000305] Método F; Rt: 0,95 min. m/z: 424,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 406,1.

[000306] Síntese seguindo procedimento S3 com hidrocloreto de trans-2-aminociclohexanol racêmico como amina, processamento W2.

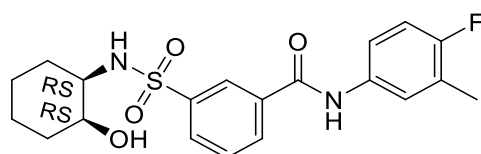


Composto **131**

[000307] Síntese seguindo procedimento S3 com hidrocloreto de (1S,2S)-trans-2-aminociclohexanol como amina, processamento W2.

[000308] Método F; Rt: 0,95 min. m/z: 424,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 406,1.

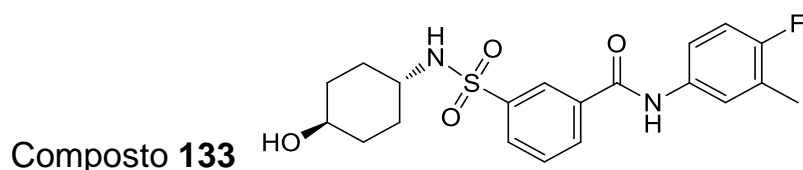
[000309] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 - 1,23 (m, 4 H), 1,41 - 1,58 (m, 2 H), 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,83 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,3 Hz, 3 H), 2,77 - 2,90 (m, 1 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 4,50 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H)



Composto **132**

[000310] Síntese seguindo procedimento S3 com hidrocloreto de cis-

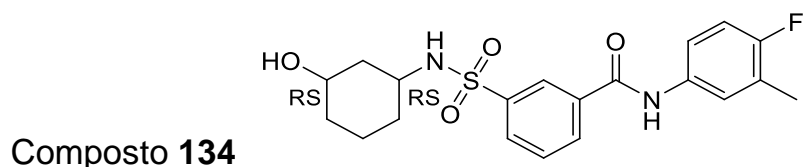
2-aminociclohexanol racêmico como amina, processamento W2. Método F; Rt: 0,96 min. m/z: 424,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 406,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 - 1,26 (m, 4 H), 1,26 - 1,36 (m, 1 H), 1,38 - 1,62 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,57 (s l., 1 H), 4,52 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,05 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H)



[000311] Síntese seguindo procedimento S3 com hidrocloreto de trans-2-aminociclohexanol como amina, processamento W2.

[000312] Método F; Rt: 0,84 min. m/z: 424,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 406,1.

[000313] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 - 1,31 (m, 4 H), 1,57 (d, J=10,3 Hz, 2 H), 1,69 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,84 - 3,01 (m, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 4,46 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,95 - 8,04 (m, 1 H), 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H)



[000314] Método F; Rt: 0,89 min. m/z: 424,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 406,1.

[000315] Síntese seguindo procedimento S3 com 3-aminociclohexanol como amina, processamento W2.

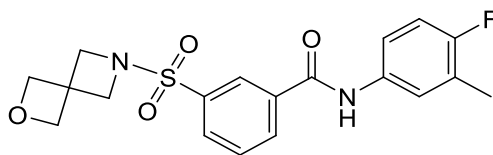
[000316] O composto **134** foi separado nos seus isômeros por SFC preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm), Fa-

se móvel: CO₂, iPrOH com iPrNH₂ a 0,4 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente, originando **134a**, **134b**, **134c**, **134d**. Colunas SFC: ID-H 250 mm x 4,6 mm Fluxo: 3 mL/min Fase móvel: iPrOH a 25 % (contendo iPrNH₂ a 0,2 %) manutenção 18,0 min.

[000317] Temperatura: 30 °C; Rt: **134a** (10,0 min), **134b** (11,1 min), **134c** (13,6 min), **134d** (14,7 min). Cis: Enantiômeros **134a** e **134b** N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[1R,3S]-3-

hidroxiciclohexil]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[1S,3R]-3-hidroxiciclohexil]sulfamoíl]benzamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 1,14 (m, 4 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,60-1,72 (m, 1 H), 1,72 - 1,82 (m, 1 H), 2,26 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 2,93 - 3,07 (m, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 4,58 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,69 (dd, *J*=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,83 (s l., 1 H), 7,96 - 8,06 (m, 1 H), 8,13 - 8,24 (m, 1 H), 8,38 (t, *J*=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H)

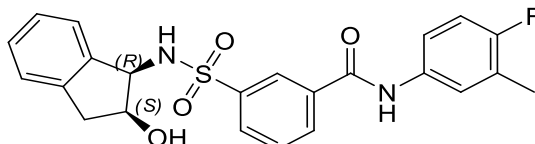
[000318] Trans: enantiômeros **134c** e **134d** N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[1R,3R]-3-hidroxiciclohexil]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[1S,3S]-3-hidroxiciclohexil]sulfamoíl]benzamida ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 1 H), 1,25 - 1,42 (m, 4 H), 1,42 - 1,58 (m, 3 H), 2,25 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,71 - 3,89 (m, 1 H), 4,38 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,51 (s l., 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,69 (dd, *J*=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 1 H), 8,19 (dt, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 8,37 (t, *J*=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s l., 1 H)



Composto **135**

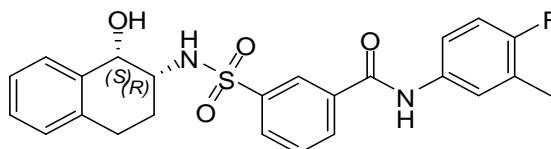
[000319] Síntese seguindo procedimento S3 com 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano como amina, processamento W2. Método F; Rt:

0,91 min. m/z: 389,1 (M-H)⁻ Massa exata: 390,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,95 (s, 4 H), 4,44 (s, 4 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 (dt, J=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,28 - 8,38 (m, 2 H), 10,51 (s, 1 H).



Composto 136

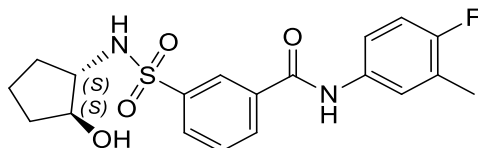
[000320] Síntese seguindo procedimento S1 com (1*R*,2*S*)-(+)-cis-1-aminoindan-2-ol como amina, processamento W1. Método G; Rt: 1,79 min. m/z: 439,0 (M-H)⁻ Massa exata: 440,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,72 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J=16,1, 4,6 Hz, 1 H), 4,15 (qd, J=4,7, 1,8 Hz, 1 H), 4,69 (dd, J=8,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,96 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,15 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,48 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)



Composto 137

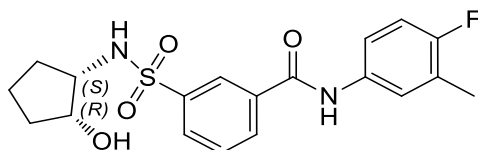
[000321] Síntese seguindo procedimento S4 com hidrocloreto de (1*S*,2*R*)-2-aminotetralin-1-ol como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,03 min. m/z: 472,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 454,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 1,96 (qd, J=11,8, 6,2 Hz, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,62 (ddd, J=17,2, 10,9, 6,3 Hz, 1 H), 2,70 - 2,82 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 4,39 (s l., 1 H), 5,29 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 4 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,06 - 8,13 (m, 1 H), 8,19 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,43 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H), [α]₂₀ D:

+66 ° (c 0,55 p/v %, DMF). DSC (De 30 a 300 °C a 10 °C/min): 170 °C.



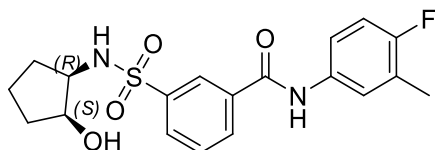
Composto **138**

[000322] Síntese seguindo procedimento S1 com hidrocloreto de trans-(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol como amina, processamento W1. Método F; Rt: 0,88 min. m/z: 410,4 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 - 1,29 (m, 1 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,50 (quin, J=7,4 Hz, 2 H), 1,61 - 1,78 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 4,67 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,04 (m, 1 H), 8,18 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H)



Composto **139**

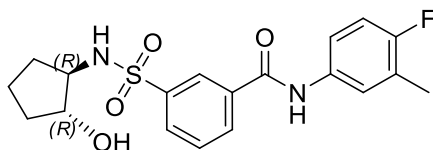
[000323] Síntese seguindo procedimento S1 com hidrocloreto de cis-(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol como amina, processamento W1. Método F; Rt: 0,92 min. m/z: 410,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 - 1,51 (m, 4 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 4,63 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,06 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,40 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H)



Composto **172**

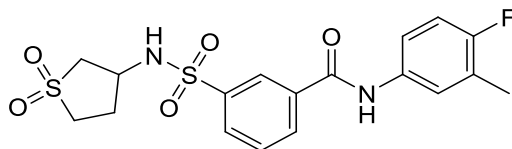
[000324] Síntese seguindo procedimento S2 com hidrocloreto de cis-(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol como amina. O precipitado formado foi

coletado em um filtro de vidro e enxaguado com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). O precipitado foi adicionalmente purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente da eluição: EtOAc-heptano 0:100 a 100:0). A secagem *in vacuo* a 55 °C resultou no composto **172** como um pó branco brilhante. Método G; Rt: 1,65 min. m/z: 392,9 (M+H)⁺ Massa exata: 392,1. DSC (De 30 a 300 °C a 10°C/min):145 °C.



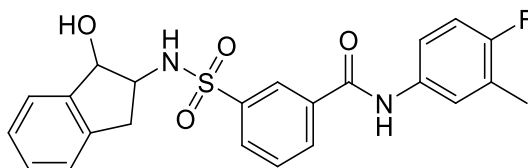
Composto 173

[000325] Síntese seguindo procedimento S4 (tempo de reação = 20 horas em vez de 3 horas) com trans-(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol como amina, processamento W4. Método F; Rt: 0,87 min. m/z: 410,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 392,1.



Composto 140

[000326] Síntese seguindo procedimento S1 com hidrocloreto de 1,1-dioxotiolan-3-amina como amina, processamento W1. Método F; Rt: 0,85 min. m/z: 444,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 426,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 - 2,04 (m, 1 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,81 (dd, J=13,4, 7,0 Hz, 1 H), 3,08 (ddd, J=13,1, 9,1, 7,5 Hz, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 8,23 (dt, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 8,40 (s l., 1 H), 10,48 (s, 1 H)



Composto 141

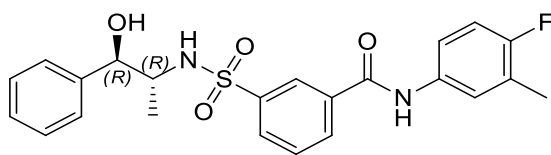
[000327] Síntese seguindo procedimento S4 com hidrocloreto de 2-aminoindan-1-ol como amina, processamento W4. Método F; Rt: 0,98

e 1,01 min. m/z: 458,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 440,1. O composto **141** foi separado nos seus isômeros por SFC preparativa (Fase estacionária: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, MeOH com iPrNH₂ a 0,2 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente. SFC, Coluna: OD-H (Diacel) 250 mm x 4,6 mm

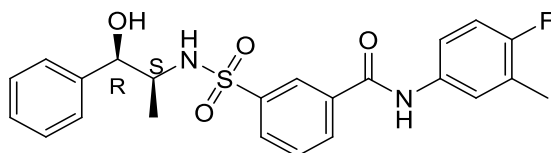
[000328] Fluxo: 5 mL/min, Fase móvel: MeOH a 30 % (contendo iPrNH₂ a 0,2 %) manutenção 4,00 min, até 50 % em 1 min e manutenção 2,00 min @ 50 % Temperatura: 40 °C. Rt: **141a** (1,8 min), **141b** (2,1 min), **141c** (2,5 min), **141d** (2,7 min).

[000329] **141a**, **141c**: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1S,2S)*-1-hidroxiindan-2-il]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1R,2R)*-1-hidroxiindan-2-il]sulfamoíl]benzamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,43-2,55 (m, 1 H), 2,83 (dd, J=15,7, 7,8 Hz, 1 H), 3,59 - 3,70 (m, 1 H), 4,83 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 5,58 (s l., 1 H), 7,03 - 7,27 (m, 5 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 8,16 (s l., 1 H), 8,22 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,43 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s l., 1 H) Método F; Rt: 0,98 m/z: 458,3 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 440,1.

[000330] **141b**, **141d**: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1R,2S)*-1-hidroxiindan-2-il]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1S,2R)*-1-hidroxiindan-2-il]sulfamoíl]benzamida. ¹H RMN (600 MHz, ACETONA-*d*₆, -14 °C) δ ppm 2,25 (d, J=1,9 Hz, 3 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 4,72 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 4,87 (d, J=3,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 (td, J=7,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,74 (dt, J=6,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,19 (ddd, J=7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1 H), 8,27 (ddt, J=7,8, 1,8, 0,9, 0,9 Hz, 1 H), 8,54 (q, J=1,6 Hz, 1 H), 10,09 (s, 1 H) Método F; Rt: 1,00 m/z: 458,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 440,1.

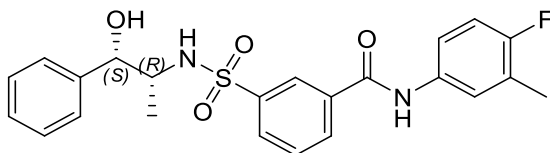
**Composto 142**

[000331] Síntese seguindo procedimento S4 com (1*R*,2*R*)-2-amino-1-fenil-propan-1-ol como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,00 min. *m/z*: 460,1 (*M*+NH₄)⁺ Massa exata: 442,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,76 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, *J*=1,3 Hz, 3 H), 3,37 - 3,46 (m, 1 H), 4,56 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 5,41 (s l., 1 H), 7,14 (t, *J*=9,2 Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 4 H), 7,49 (s l., 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 8,15 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 8,31 (t, *J*=1,5 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

**Composto 143**

[000332] Síntese seguindo procedimento S1 com (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina como amina, processamento W1.

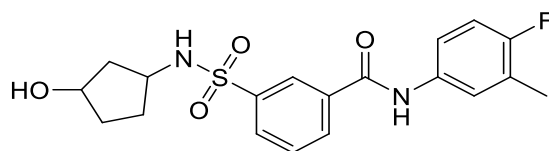
[000333] Método F; Rt: 1,01 min. *m/z*: 460,1 (*M*+NH₄)⁺ Massa exata: 442,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 4,48 (t, *J*=4,6 Hz, 1 H), 5,42 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,10 - 7,27 (m, 6 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,91 (dt, *J*=8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 1 H), 8,30 (t, *J*=1,7 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H)

**Composto 144**

[000334] Síntese seguindo procedimento S1 com (1*S*,2*R*)-(+)-norefedrina como amina, processamento W1. Método F; Rt: 1,01 min. *m/z*: 460,2 (*M*+NH₄)⁺ Massa exata: 442,1.

[000335] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 3,32 - 3,38 (m, 1 H), 4,48 (t, *J*=4,6 Hz, 1 H),

5,42 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,27 (m, 6 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 8,15 (dt, $J=7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 8,30 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H)



Composto **145**

[000336] Síntese seguindo procedimento S4 com 3-aminociclopentanol como amina, após completação, a mistura reacional foi diretamente carregada em uma coluna de sílica-gel para purificação, usando um gradiente de heptano a EtOAc originando o composto **145** como uma mistura 83 (**145a**, **145b**): 17 (**145c**, **145d**) de diastereômeros. Método F; Rt: 0,82 e 0,86 min. m/z : 410,2 ($M+NH_4$)⁺ Massa exata: 392,1. O composto **145** foi separado nos seus isômeros por SFC preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, MeOH com *i*PrNH₂ a 0,4 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente originando os compostos **145a** (238 mg) e **145b** (236 mg) e uma mistura dos compostos **145c** e **145d**. A mistura de **145c** e **145d** foi adicionalmente purificada por SFC Preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, EtOH com *i*PrNH₂ a 0,4 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente originando **145c** (29 mg) e **145d** (27 mg). **145a** e **145b**: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1R,3S)*-3-hidroxíciclopentil]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1S,3R)*-3-hidroxíciclopentil]sulfamoíl]benzamida.

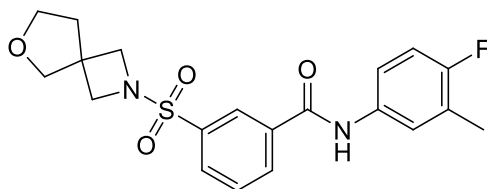
[000337] Método F; Rt: 0,85 min. m/z : 410,2 ($M+NH_4$)⁺ Massa exata: 392,1.

[000338] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (ddd, $J=13,3, 7,8, 6,1$ Hz, 1 H), 1,36 - 1,64 (m, 4 H), 1,84 - 1,95 (m, 1 H), 2,25 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,85 - 3,96 (m, 1 H), 4,25-5,00

(1H, s l), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,35-7,75 (1H, s l), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,46 (s l., 1 H)

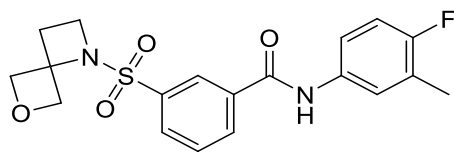
[000339] **145c** e **145d**: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1S,3S)*-3-hidrox ciclopentil]sulfamoíl]benzamida ou N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[*(1R,3R)*-3-hidrox ciclopentil]sulfamoíl]benzamida. Método F; Rt: 0,82 min. m/z: 410,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 392,1.

[000340] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2 H), 1,41 (ddd, J=13,4, 8,0, 5,7 Hz, 1 H), 1,56 (ddd, J=13,2, 7,3, 2,6 Hz, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,59 - 3,72 (m, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,43 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,73 - 7,84 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,48 (s l., 1 H) **145a**: [α]₂₀ D: +5,2 ° (c 0,56 p/v %, DMF); **145b**: [α]₂₀ D: -5,4 ° (c 0,60 p/v %, DMF); **145c**: [α]₂₀ D: -3,5 ° (c 0,46 p/v %, DMF); **145d**: [α]₂₀ D: +2,5 ° (c 0,44 p/v %, DMF)

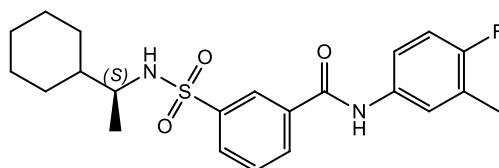


Composto **146**

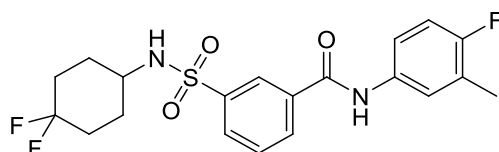
[000341] Síntese seguindo procedimento S2 com oxalato de 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano como amina, após completação, a mistura reacional foi diretamente carregada em uma coluna de sílica-gel para purificação, usando um gradiente de heptano a EtOAc originando o composto **146**. Método F; Rt: 0,93 min. m/z: 422,3 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 404,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,81 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,26 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,57 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 7,15 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,04 (dt, J=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,32 - 8,41 (m, 2 H), 10,53 (s, 1 H).

**Composto 147**

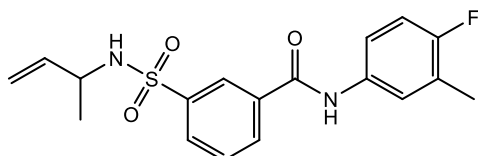
[000342] Síntese seguindo procedimento S2 com 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano como amina, após completação, a mistura reacional foi diretamente carregada em uma coluna de sílica-gel para purificação, usando um gradiente de heptano a EtOAc originando o composto **147**. Método F; Rt: 0,92 min. m/z: 408,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 390,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,53 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,73 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,53 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 5,01 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,15 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 8,29 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,40 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H)

**Composto 148**

[000343] Síntese seguindo procedimento S4 com (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,23 min. m/z: 436,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 418,2

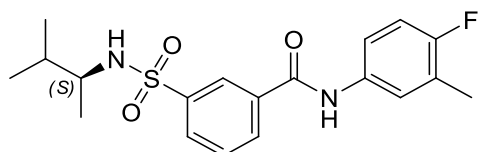
**Composto 149**

[000344] Síntese seguindo procedimento S4 com 4,4-difluorociclohexilamina como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,06 min. m/z: 444,5 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 426,1.

**Composto 150**

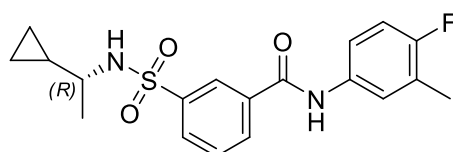
[000345] Síntese seguindo procedimento S4 com 3-buten-2-amina, hidrocloreto como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,01 min.

m/z: 380,3 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 362,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,87 (dt, J=10,5, 1,4 Hz, 1 H), 5,00 (dt, J=17,3, 1,4 Hz, 1 H), 5,61 (ddd, J=17,3, 10,5, 6,1 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H).



Composto **151**

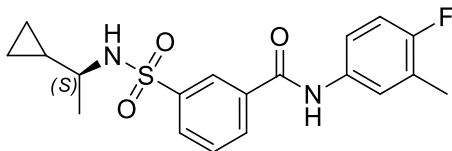
[000346] Síntese seguindo procedimento S4 (agitado durante 20 horas em vez de 3 horas) com (S)-(+)-2-amino-3-metilbutano como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,11 min. m/z: 396,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 378,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 0,81 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 0,95 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 2,28 (d, J=1,8, 3 H), 3,13 - 3,28 (m, 1 H), 4,85 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,98 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,61 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,00 (dt, J=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,12 (dt, J=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,39 (t, J=1,9 Hz, 1 H).



Composto **152**

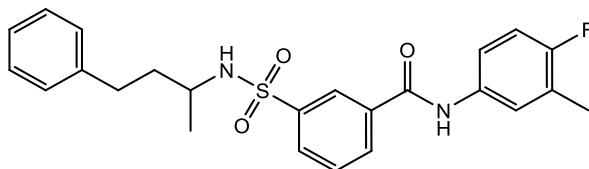
[000347] Síntese seguindo procedimento S4 (agitado durante 20 horas em vez de 3 horas) com (1R)-1-ciclopropiletilamina como amina, processamento W4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm - 0,05 - 0,05 (m, 1 H), 0,09-0,16 (m, 1 H), 0,20 - 0,36 (m, 1 H), 0,38 - 0,51 (m, 1 H), 0,69-0,81 (m, 1 H), 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,27 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,63 - 2,85 (m, 1 H), 5,10 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 6,98 (t, J=8,9 Hz, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=6,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,98-8,02 (m, 1 H), 8,08-8,13 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H),

8,38 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H). Método F; Rt: 1,07 min. m/z : 394,2 ($M+NH_4$)⁺
 Massa exata: 376,1.



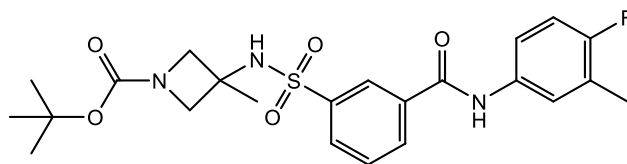
Composto **174**

[000348] Síntese seguindo procedimento S4 (agitado durante 20 horas em vez de 3 horas) com (1*R*)-1-ciclopropiletilamina como amina, processamento W4. O resíduo obtido foi recristalizado a partir de diisopropiléter/acetonitrila. O precipitado foi coletado e seco *in vacuo* a 55 °C, resultando no composto **174**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0,11 - -0,01 (m, 1 H), 0,07 - 0,23 (m, 2 H), 0,29 - 0,38 (m, 1 H), 0,70 - 0,82 (m, 1 H), 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,21 - 2,30 (m, 3 H), 2,66 (quin, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,14 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,0$, 2,4 Hz, 1 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,85 (s l., 1 H), 7,93 - 8,07 (m, 1 H), 8,18 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,37 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,46 (s l., 1 H)

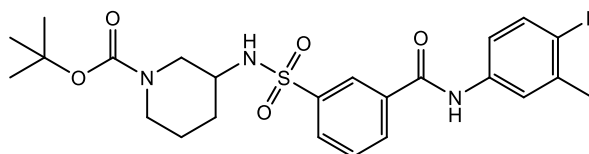


Composto **153**

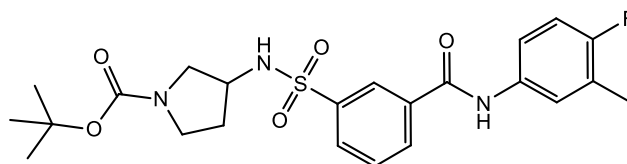
[000349] Síntese seguindo procedimento S4 (agitado durante 20 horas em vez de 3 horas) com 3-amino-1-fenilbutano como amina, processamento W4. Método F; Rt: 1,19 min. m/z : 458,2 ($M+NH_4$)⁺ Massa exata: 440,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 2,44 - 2,64 (m, 2 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 5,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,96 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,00-7,04 (m, 2 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J=6,8$, 2,4 Hz, 1 H), 7,57 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,95 (m, $J=7,8$, 1 H), 8,10 (m, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,37 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H)

Composto **154**

[000350] Cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]benzenossulfonila (500 mg, 1,53 mmol) e DIPEA (657 μ L, 3,8 mmol, 2,5 eq) dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) foram adicionados a um tubo contendo 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina (1,1 eq). A mistura reacional foi agitada durante 20 horas. HCl a 1 M (5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A camada orgânica foi separada e carregada em uma coluna de sílica-gel. A mistura foi purificada usando gradiente da eluição de heptano a EtOAc, resultando no composto **154** (721 mg). Método F; Rt: 1,11 min. m/z: 478,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 477,2.

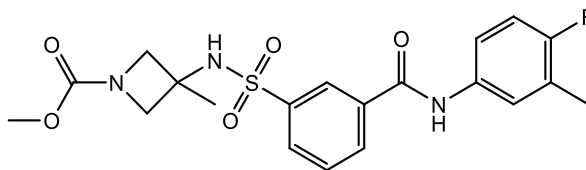
Composto **155**

[000351] Preparado como descrito para o composto **154** usando 1-Boc-3-aminopiperidina em vez de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina. Método F; Rt: 1,13 min. m/z: 492,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 491,2.

Composto **156**

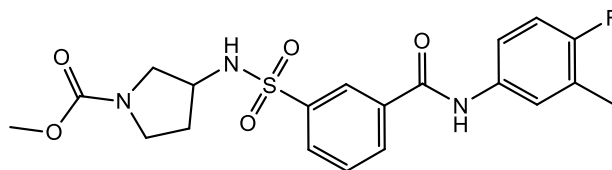
[000352] Preparado como descrito para o composto **154** usando (+/-)-3-amino-1-N-Boc-pirrolidina em vez de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina. Método F; Rt: 1,08 min. m/z: 478,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Massa exata: 477,2 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,71 - 1,92 (m, 1 H), 1,92 - 2,15 (m, 1 H), 2,28 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,10-3,24 (m, 1 H), 3,24-3,44 (m, 3 H), 3,81 - 3,94 (m, 1 H), 5,50 - 6,00 (m, 1 H), 6,98 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,52 - 7,71 (m, 2 H), 7,93-8,03 (m, 1 H), 8,04 - 8,17 (m, 1 H), 8,31 (s l., 1 H), 8,45 - 8,88 (m,

1 H).



Composto **157**

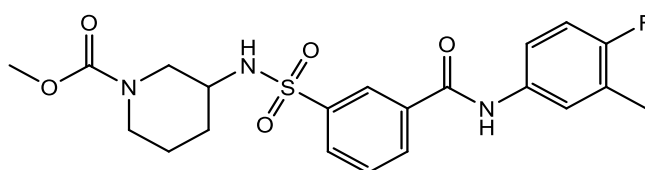
[000353] O composto **154** (721 mg, 1,51 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e foi adicionado HCl (6 M em *i*PrOH, 2,5 mL). A mistura foi agitada durante a noite e os voláteis foram removidos *in vacuo*, resultando em hidrocloreto de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(3-metilazetidin-3-il)sulfamoíl]benzamida como um sólido branco (0,57 g). A hidrocloreto de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(3-metilazetidin-3-il)sulfamoíl]benzamida (150 mg) em CH_2Cl_2 (10 mL) foram adicionados DIPEA (263 μL , 1,5 mmol) e cloroformato de metila (44 μL , 0,57 mmol). A mistura foi concentrada sob um fluxo gentil de nitrogênio a 55°C até permanecerem somente 2 mL. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente da eluição: EtOAc-heptano 0:100 a 100:0). As frações desejadas foram concentradas sob pressão reduzida e o produto obtido foi seco em um forno de vácuo a 55 °C originando o composto **157** (74,2 mg) como um sólido branco brilhante. Método F; Rt: 0,93 min. m/z: 436,1 (M+H)⁺ Massa exata: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,56-3,68 (m, 2 H), 3,83-3,93 (m, 2 H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,01 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,21 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 8,48 (bs, 1 H), 10,49 (s, 1 H)



Composto **158**

[000354] Preparado similarmente como descrito para o composto **157**, começando a partir do composto **156** em vez do composto **154**, através do intermediário hidrocloreto de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-

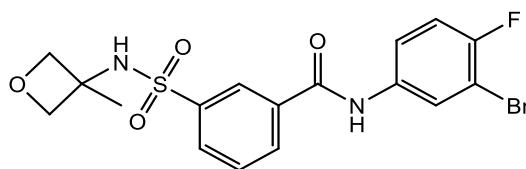
(pirrolidin-3-ilsulfamoíl)benzamida. Método F; Rt: 0,91 min. m/z: 436,2 (M+H)⁺ Massa exata: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61-1,77 (m, 1 H), 1,80-1,98 (m 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 3,26 - 3,39 (m, 2 H), 3,50-3,58 (m, 3 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,04 - 8,18 (m, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H)



Composto **159**

[000355] Preparado similarmente como descrito para o composto **157**, começando a partir do composto **155** em vez do composto **154**, através do intermediário hidrocloreto de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(3-piperidilsulfamoíl)benzamida. Método F; Rt: 0,96 min. m/z: 467,1 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 449,1. O composto racêmico **159** foi separado por SFC Preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, MeOH com iPrNH₂ a 0,2 %), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em metanol e evaporadas novamente, resultando nos enantiômeros **159a** e **159b**.

[000356] Colunas: ID-H (Daicel) 250 mm x 4,6 mm; Fluxo: 3 mL/min; Fase móvel: EtOH a 20 % (contendo iPrNH₂ a 0,2 %) manutenção 15,00 min; Temperatura: 30 °C; Rt: 9,6 min (**159a**), Rt: 11,0 min (**159b**)

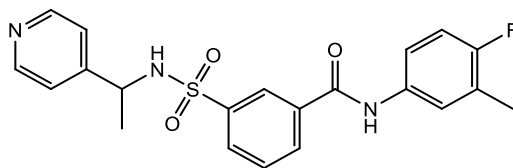


Composto **160**

[000357] Método B; Rt: 4 min. m/z: 443,1 (M+H)⁺ Massa exata: 442,0

[000358] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H) 4,14 (d, J= 6,3 Hz, 2 H) 4,56 (d, J=6,0 Hz, 2 H) 7,42 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,15 - 8,24 (m, 2 H) 8,37 (t, J=1,5 Hz, 1 H)

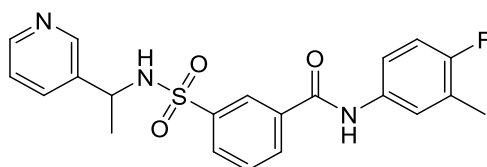
8,54 (s l, 1 H) 10,67 (s l, 1 H).



Composto **161**

[000359] 1-Piridin-4-il-etilamina (220 mg, 1,8 mmol) e cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoíl]benzenossulfonila (500 mg, 1,53 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (10 mL). DIPEA (6,2 mmol) foi adicionado a 0 °C e a mistura foi agitada a 25 °C durante 4 horas. A mistura foi lavada com água (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (fase móvel: CH₃CN em água (TFA a 0,1 %) de 30 % a 60 %).

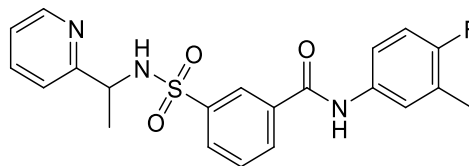
[000360] As frações puras foram coletadas e neutralizadas com NaHCO₃ sólido. O solvente orgânico foi removido *in vacuo* e o precipitado formado foi filtrado, lavado com H₂O (5 mL) e seco sob elevado vácuo. O resíduo obtido foi suspenso em água (5 mL) e a camada aquosa foi liofilizada até à secura, resultando no composto **161** (410 mg). Método A; Rt: 4,34 min. m/z: 414,3 (M+H)⁺ Massa exata: 413,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H) 2,26 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H) 4,34 - 4,50 (m, 1 H) 7,15 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,68 (dd, *J*=7,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,86 (m, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,13 (m, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,26 (t, *J*=1,3 Hz, 1 H) 8,32 - 8,39 (m, 2 H) 8,55 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H).



Composto **162**

[000361] Preparado similarmente como descrito para o composto **161**, usando 1-(3-piridil)etanamina em vez de 1-piridin-4-il-etilamina.

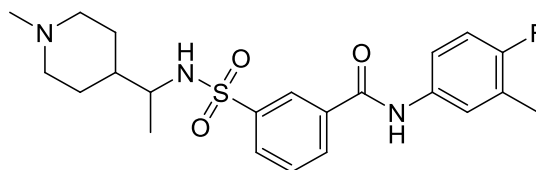
Método D; Rt: 5,16 min. m/z: 414,3 (M+H)⁺ Massa exata: 413,1.



[000362] Composto **163**

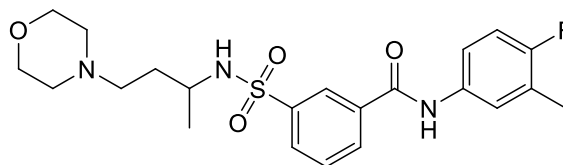
[000363] Preparado similarmente como descrito para o composto **161**, usando 1-(2-piridil)etanamina em vez de 1-piridin-4-il-etilamina.

Método A; Rt: 4,60 min. m/z: 414,3 (M+H)⁺ Massa exata: 413,1.



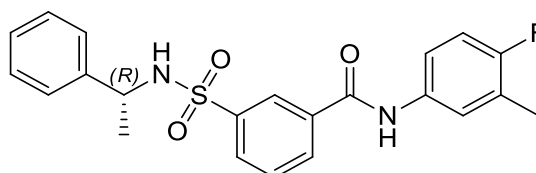
Composto **164**

[000364] Preparado similarmente como descrito para o composto **161**, usando 1-(1-metil-4-piperidil)etanamina em vez de 1-piridin-4-il-etilamina. Método B; Rt: 3,35 min. m/z: 434,4 (M+H)⁺ Massa exata: 433,2.



Composto **165**

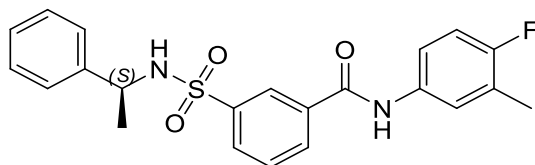
[000365] Preparado similarmente como descrito para o composto **161**, usando 4-morfolinobutan-2-amina em vez de 1-piridin-4-il-etilamina. Método B; Rt: 3,33 min. m/z: 450,3 (M+H)⁺ Massa exata: 449,2.



Composto **166**

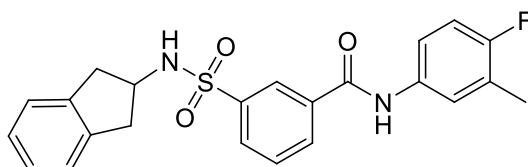
[000366] Preparado similarmente como descrito para o composto **161**, usando (R)-1-feniletanamina em vez de 1-piridin-4-il-etilamina. O composto impuro foi purificado por cromatografia líquida preparativa de elevado desempenho (coluna: Luna 150*30 mm*5 um, fase móvel: CH₃CN em água (NH₄HCO₃ a 0,1 %) de 40 % a 70 %, caudal: 35

mL/min). Método B; Rt: 4,45 min. m/z: 413,3 (M+H)⁺ Massa exata: 412,1. [α]₂₀ D: + 55 ° (c 0,12 p/v, metanol).



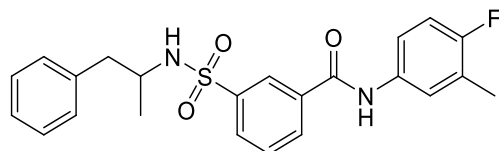
Composto **167**

[000367] Preparado similarmente como descrito para o composto **166**, usando (S)-1-feniletanamina em vez de (R)-1-feniletanamina. Método B; Rt: 4,45 min. m/z: 413,3 (M+H)⁺ Massa exata: 412,1. [α]₂₀ D: - 57° (c 0,12 p/v, metanol).



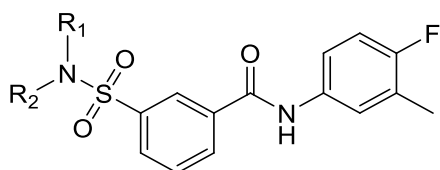
Composto **168**

[000368] Síntese seguindo procedimento S4 (tempo de reação de 20 horas em vez de 3 horas) com 2-aminoindano como amina, processamento W4. O resíduo obtido foi recristalizado a partir de Diisopropiléter/acetonitrila, resultando no composto **168**. Método F; Rt: 1,14 min. m/z: 442,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 424,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,72 (dd, J=15,6, 7,0 Hz, 2 H), 2,96 (dd, J=15,8, 7,5 Hz, 2 H), 3,95 (quin, J=7,3 Hz, 1 H), 7,08 - 7,17 (m, 5 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 8,13 - 8,28 (m, 2 H), 8,41 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,49 (s l., 1 H)

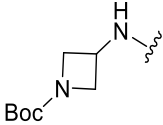
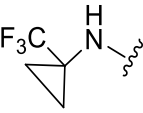


Composto **169**

[000369] Preparado similarmente como descrito para o composto **166**, usando 1-fenilpropan-2-amina em vez de (R)-1-feniletanamina. Método B; Rt: 4,60 min. m/z: 427,3 (M+H)⁺ Massa exata: 426,1.



#		Amina usada	Procedimento Sintético/Processamento	Método LC-MS	Rt (min.)	[M+NH ₄] ⁺ ou [M+H] ⁺	Massa exata
170		2-ciclopropileta-namina	S4/W4	H	8,63	377,1	376,1
171		4-aminotetra-hidrofuran-3-ol	S4/W4	F	0,79	412,1	394,1
175		(1R,2R)-1-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ol	S4*/W4	F	0,97	458,1	440,1
176		(1S,2S)-1-Amino-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ol	S4*/W4	F	1,01	458,1	440,1
177		(1S,2R)-(-)-Cis-1-amino-2-indanol	S4*/W4	F	0,97	458,4	440,1
178		hidrocloreto de (1R,2R)-2-aminotetralin-1-ol	S4*/W4	F	1,01	472,2	454,1
179		4-Amino-1-metil-pirrolidin-2-ona	S4*/W4	F	0,81	406,1	405,1
180		5-Amino-1-metil-piperidin-2-ona	S4*/W4	F	0,81	420,2	419,1
181		3-Amino-1-metilpirrolidin-2-ona	S4/W4	F	0,84	423,1	405,1

182		3-Amino-1-N-boc-azetidina	S4*/W4	F	1,06	481,2	463,2
183		1-(trifluorometil)ciclopropan amina	S4*/W4	F	1,03	434,1	416,1

S4*: tempo de reação de 20 horas em vez de 3 horas

[000370] Composto **175**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 2,62 (dd, $J=15,7, 6,5$ Hz, 1 H), 3,07 (dd, $J=15,7, 6,7$ Hz, 1 H), 4,11 (quin, $J=6,2$ Hz, 1 H), 4,50 (dd, $J=7,9, 6,2$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,24 (m, 4 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,77 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,05 - 8,15 (m, 1 H), 8,19 - 8,26 (m, 1 H), 8,31 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 8,47 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H)

[000371] Composto **178**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 - 1,72 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 3 H), 2,60-2,74 (m, 1 H), 2,74 - 2,85 (m, 1 H), 3,26 - 3,41 (m, 1 H), 4,38 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H), 5,32 - 5,39 (m, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 2 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,43 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H)

[000372] Composto **179**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 (dd, $J=5,1, 16,7$ Hz, 1 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 2,35 (dd, $J=8,4, 16,7$ Hz, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 3,10 (dd, $J=10,1, 4,6$ Hz, 1 H), 3,47 (dd, $J=10,3, 7,3$ Hz, 1 H), 3,80 - 3,92 (m, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,0, 2,2$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 1 H), 7,97 - 8,08 (m, 1 H), 8,15 - 8,32 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H). O composto racêmico **179** foi separado nos enantiômeros **179a** e **179b** por SFC Preparativa (Fase estacionária: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvel: CO_2 , iPrOH com iPrNH $_2$ a 0,4 %). As frações coletadas foram concentradas *in vacuo* resultando nos compostos **179a** e **179b**.

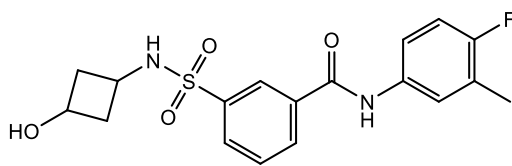
Colunas: AD-H (diacel) 250 mm x 4,6 mm; Fluxo: 5 mL/min; Fase móvel: iPrOH a 30 % (contendo iPrNH₂ a 0,2 %) manutenção 4,00 min, até 50 % em 1 min e manutenção 2,00 min @ 50 %; Temperatura: 40°C Rt: 2,2 min (**179a**); 2,9 min (**179b**). **179a**: +6,1 ° (589 nm, c 0,6225 p/v %, MeOH, 20 °C). **179b**: -6,1 ° (589 nm, c 0,506 p/v %, MeOH, 20°C).

[000373] Composto **180**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 - 1,79 (m, 2 H), 2,01 - 2,36 (m, 5 H), 2,68 (s, 3 H), 3,06 (dd, J=12,3, 6,8 Hz, 1 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 8,11 - 8,27 (m, 2 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H)

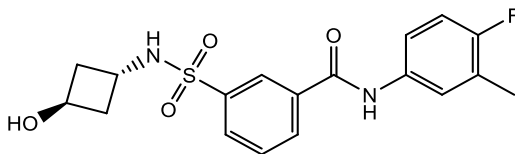
[000374] Composto **181**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 (dq, J=12,4, 9,3 Hz, 1 H), 1,93 - 2,16 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,06 - 3,24 (m, 2 H), 4,00 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 8,25 (s l, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 1 H), 8,44 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

[000375] Composto **182**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,52 (m, 9 H), 2,26 (d, J=1,3 Hz, 3 H), 3,40-3,60 (m 2 H), 3,80-4,00 (m, 2 H), 4,02 - 4,19 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,80 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 (m, J=8,1 Hz, 1 H), 8,26 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,38 (t, J=1,0 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

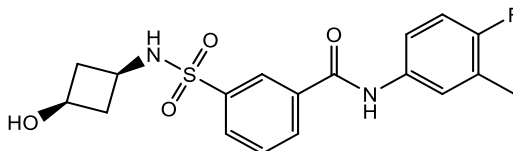
[000376] Composto **183**. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,19 - 1,43 (m, 4 H), 2,28 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 5,74 (s l, 1 H), 6,99 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,37 (m, J=8,4, 3,7 Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,64 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,88 (s l, 1 H), 8,03 (m, J=8,1 Hz, 1 H), 8,10 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,29 - 8,38 (m, 1 H)

**Composto 184**

[000377] Síntese seguindo procedimento S4 com 3-aminociclobutanol como amina, tempo de reação de 1 hora em vez de 3 horas, processamento W4. Método F; Rt: 0,81 min. m/z: 396,2 ($M+NH_4$)⁺ Massa exata: 378,1. SFC: Colunas: Diacel AD-H (250 mm x 4,6 mm); Fluxo: 5 mL/min Fase móvel: MeOH a 30 % (contendo iPrNH₂ a 0,2 %) manutenção 4,00 min, até 50 % em 1 min e manutenção 2,00 min a 50 %; Temperatura: 40 °C; Rt: 184a (2,5 min), 184b (3,4 min). A mistura diastereomérica do composto 184 foi separada em diastereoisômeros (SFC Prep (Fase estacionária: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvel: CO₂, MeOH com iPrNH₂ a 0,4 %). As frações obtidas foram concentradas sob pressão reduzida e secas *in vacuo* a 55 °C, resultando nos compostos 184a e 184b.

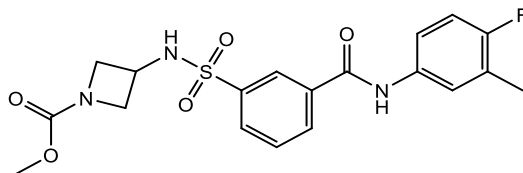
**Composto 184a**

[000378] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 1,92 - 1,98 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,77 (quin, J=6,9 Hz, 1 H), 4,10 - 4,14 (m, 1 H), 4,93 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, J=8,8, 4,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=7,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=7,8, 1,9, 1,1 Hz, 1 H), 8,06 (s l., 1 H), 8,20 (dt, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,33 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 10,49 (s l., 1 H).

**Composto 184b**

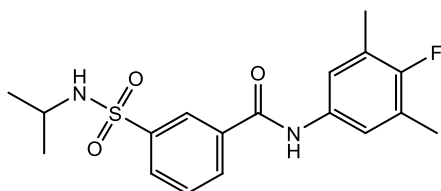
[000379] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 - 1,60 (m, 2 H), 2,19 - 2,24 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,62 - 3,68 (m, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,59

(ddd, J=8,5, 4,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=7,8, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,02 (s l., 1 H), 8,19 (ddd, J=7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1 H), 8,34 (t, J=1,6 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H)



Composto **185**

[000380] Preparado similarmente como descrito para o composto **157**, começando a partir do composto **182** em vez do composto **154**, através do intermediário hidrocloreto de 3-(azetidin-3-ilsulfamoíl)-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)benzamida. Método F; Rt: 0,89 min. m/z: 439,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 421,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,45-3,60 (m, 5 H), 3,85-4,05 (m, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,23 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,33 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 8,44 - 8,63 (s l., 1 H), 10,49 (s, 1 H).

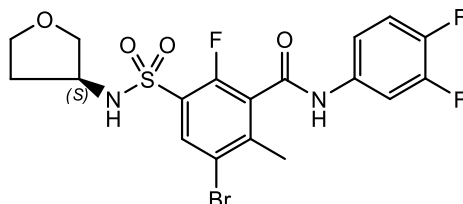


Composto **186**

[000381] Ácido 3-(isopropilsulfamoíl)benzoico (250 mg, 1,03 mmol), 4-fluoro-3,5-dimetil-anilina (157 mg, 1,13 mmol) e DIPEA (398 mg, 3,08 mmol) foram misturados em acetonitrila (10 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. HATU (430 mg, 1,13 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. EtOAc (100 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com HCl a 1 M, NaHCO₃ sat e salmoura. Após secagem sobre MgSO₄ e evaporação até à secu-
ra *in vacuo*, o resíduo obtido foi cristalizado a partir de MeOH (10 mL) para proporcionar um sólido branco (216 mg). Método F; Rt: 1,04 min. m/z: 382,2 (M+NH₄)⁺ Massa exata: 364,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 6 H), 3,23 - 3,29

(m, 1 H), 7,48 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 7,66 - 7,80 (m, 2 H), 7,95 - 8,04 (m, 1 H), 8,18 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

Composto **187**



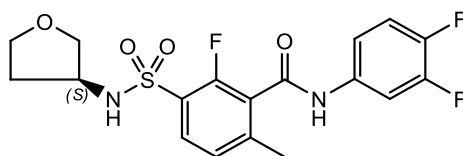
[000382] Uma solução de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (10 g, 0,0649 mol) em HOAc (300 mL) foi agitada em um banho de água contendo um pouco de gelo. A $\sim 15\text{ }^{\circ}\text{C}$, HNO_3 (65 %, 32,7 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição, H_2O (30 mL) foi adicionado lentamente. Após adição, Br_2O (3,7 mL) foi adicionado gota a gota. Uma solução de nitrato de prata (14,33 g, 0,0844 mol) em H_2O (100 mL) foi adicionada gota a gota ao longo de um período de 30 minutos. Após adição, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas 30 minutos. A mistura reacional foi vertida em H_2O (850 mL), e foi adicionado EtOAc (300 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 5 minutos. Ambas as camadas líquidas superiores foram decantadas a partir de um resíduo. A camada de água separada foi combinada com o resíduo, e extraída com EtOAc. Ambas as camadas líquidas superiores foram decantadas a partir do resíduo. A camada de água separada foi combinada com o resíduo, e extraída novamente com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com NaCl saturado e secas com Na_2SO_4 , filtradas, evaporadas, e coevaporadas com tolueno. O resíduo sólido obtido foi agitado em uma pequena quantidade de di-isopropiléter, filtrado, lavado com di-isopropiléter, resultando em ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metil-benzoico (4 g). O filtrado foi evaporado. O resíduo foi agitado em heptano, filtrado, lavado com heptanos (3x), e seco a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in vacuo*, resultando em uma mistura de ácido bromo-6-fluoro-2-metil-benzoico e ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (12 g, razão 1/0,4). Ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metil-benzoico (4 g,

0,0172 mol) foi adicionado porção a porção a ácido clorossulfônico em agitação (25 mL). A solução resultante foi agitada a 115 °C durante 2 horas, deixada a repousar à temperatura ambiente durante a noite e de seguida agitada a 115 °C durante 3 horas mais. Se permitiu que a mistura reacional alcançasse a temperatura ambiente, e foi adicionada gota a gota a uma mistura em agitação de gelo esmagado (150 g) e H₂O (50 mL). O produto foi extraído com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas, resultando em uma mistura em bruto contendo ácido 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoico (4,4 g) (Na₂CO₃, 1,407 g, 0,0133 mol) foi dissolvida em água (25 mL). Uma solução de (S)-3-aminotetra-hidrofurano (2,312 g, 0,0265 mol) em THF (20 mL) foi adicionada, e a mistura reacional foi resfriada até 0 °C em um banho de gelo. Uma solução de ácido 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoico em bruto (44 g) em THF (30 mL) foi adicionada gota a gota a 0 °C. Após adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora, e à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada até permanecerem ~ 35 mL, depois deixado a repousar durante 70 horas. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O (2x). O filtrado foi lavado com Et₂O. A camada de água separada foi acidificada com HCl a 1 N (30 mL), e o produto foi extraído com 2-MeTHF. A camada de água separada foi adicionalmente acidificada até pH ~ 2 e extraída com 2-MeTHF. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ e filtrada, resultando em ácido 5-bromo-2-fluoro-6-metil-3-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico em bruto (6,5 g). A uma solução em agitação de ácido 5-bromo-2-fluoro-6-metil-3-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico em bruto (1,3 g) em CH₃CN (30 mL) sob atm de N₂ foram sucessivamente adicionados trietilamina (1,42 mL, 0,0102 mol), 3,4-difluoroanilina (0,446 mL, 4,42 mmol) e HATU (1,55 g, 4,08 mmol). A mistura reacional foi agitada à tempera-

tura ambiente durante 16 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em sílica-gel (heptano-EtOAc 100/0 a 0/100], resultando no composto **187** (0,45 g). Uma fração impura foi adicionalmente purificada por HPLC Preparativa (Fase estacionária: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm), Fase móvel: solução a 0,25 % de NH₄HCO₃ em água, CH₃CN), resultando em mais composto **187** (0,048 g)

[000383] Método F; Rt: 1,06 min. m/z: 491,0 (M-H)⁻ Massa exata: 492,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 1 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=8,9, 4,5 Hz, 1 H), 3,58 - 3,65 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=8,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 1 H), 3,83 - 3,92 (m, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 1 H), 7,85 (ddd, J=12,8, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H)

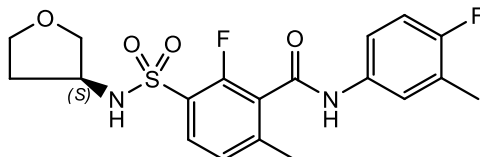
Composto **188**



[000384] O composto **187** (0,45 g, 0,912 mmol) foi dissolvido em MeOH (20 mL) e THF (30 mL). À solução resultante foi adicionada trietilamina (0,254 mL, 1,82 mmol) e a mistura foi agitada com Pd/C a 10 % (0,2 g) sob atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente. Após 3 horas, o catalisador foi filtrado sobre dicalite, e lavado com MeOH (3x) e THF (1x). Os voláteis foram removidos *in vacuo* e foi adicionado o resíduo obtido em MeOH quente (10 mL) e H₂O quente (10 mL). O volume foi concentrado até ~ 15 mL, e deixado a repousar durante 1 hora. O produto precipitado foi filtrado, lavado com H₂O (3x), e seco a 50°C *in vacuo*, resultando no composto **188** (245 mg) Método F; Rt: 0,93 min. m/z: 413,2 (M-H)⁻ Massa exata: 414,1. ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -143,7 - -143,2 (m, 1 F), -137,1 - -136,5 (m, 1 F), -114,8 (d, J=7,9 Hz, 1 F). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 -

1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 3,70 - 3,77, (m, 1 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=12,9, 7,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,32 (s l., 1 H), 11,00 (s, 1 H).

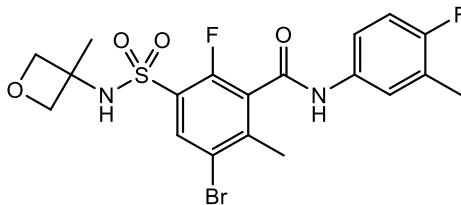
Composto 189



[000385] O composto **189** foi preparado similarmente como descrito para o composto **188**, usando 4-fluoro-3-metilanilina em vez de 3,4-difluoroanilina. Método F; Rt: 0,94 min. m/z: 409,2 (M-H)⁺ Massa exata: 410,1. ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -122,40 (dtd, J=9,3, 4,6, 4,6, 2,1 Hz, 1 F), -114,96 (d, J=7,2 Hz, 1 F). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=8,8, 4,6 Hz, 1 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,65 - 3,70 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 7,14 (dd, J=9,1 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=7,9 Hz, 1 H), 8,30 (s l., 1 H), 10,72 (s, 1 H). Calorimetria diferencial de varrimento De 30 a 300°C a 10 °C/min:

[000386] Pico a 157,0 °C

Composto 190



[000387] Na₂CO₃ (1,60 g, 0,0151 mol) foi dissolvido em água (25 mL). Uma solução de 3-metiloxetan-3-amina (2,63 g, 0,0302 mol) em THF (20 mL) foi adicionada, e a mistura reacional foi resfriada até 0 °C em um banho de gelo. Uma solução de ácido 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoico em bruto (5 g) em THF (30 mL) foi adiciona-

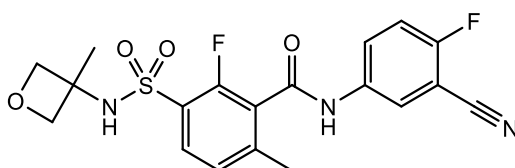
da gota a gota a 0 °C. Após adição, a mistura reacional foi agitada vigorosamente a 0 °C durante 30 minutos, e à temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis orgânicos foram evaporados, e os restantes ~ 30 mL foram lavados com Et₂O (50 mL). A camada de água separada foi acidificada com HCl a 1 N (40 mL), e o produto foi extraído com 2-MeTHF (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas, evaporadas, e coevaporadas em CH₃CN, resultando em ácido 5-bromo-2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (3,6 g). A uma solução de ácido 5-bromo-2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (0,72 g, 0,00188 mol) em CH₃CN (15 mL) sob atm de N₂ foram sucessivamente adicionados NEt₃ (0,786 mL, 0,00565 mol), 4-fluoro-3-metilanilina (0,313 g, 0,00245 mol), e HATU (0,86 g, 0,00226 mol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Foram adicionados mais 4-fluoro-3-metilanilina (0,1 g) e HATU (0,3 g), e a reação foi continuada durante 20 horas. Os voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por Cromatografia em sílica-gel (heptano-EtOAc 100/0 a 0/100). As frações desejadas foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi agitado em di-isopropiléter, filtrado, lavado com di-isopropiléter (3x), e seco a 50 °C, resultando no composto **190** (0,38 g). m/z: 486,9 (M-H)⁻ Massa exata: 488,0. ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -122,15 - -121,89 (m, 1 F), -116,05 (d, J=6,4 Hz, 1 F). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,22 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J=9,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,86 (s l., 1 H), 10,81 (s, 1 H)

Síntese de ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico

[000388] Uma solução de ácido 5-bromo-2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (0,9 g) e trietilamina (0,98 mL,

7,1 mmol) em MeOH (30 mL) foi agitada com Pd/C a 10 % (0,1 g) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. Após a quantidade calculada de hidrogênio ter sido absorvida, o catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, e coevaporado com CH₃CN. O resíduo obtido contendo ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico foi usado como tal. Método F; Rt: 0,38 min. m/z: 302,0 (M-H)⁻ Massa exata: 303,1

Composto **191**



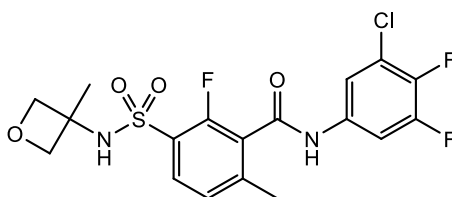
[000389] Trietilamina (0,206 mL, 0,00149 mol) foi adicionada a uma mistura em agitação de ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (0,15 g, 0,000495 mol) e CH₃CN (10 mL) sob atm de N₂. À solução resultante foi adicionado HATU (0,207 g, 0,545 mmol). Após agitação durante 5 minutos foi adicionada 5-amino-2-fluorobenzonitrila (79,9 mg, 0,569 mmol), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi depois continuada a 50 °C durante 4 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo obtido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2,5 mL) e purificado por Cromatografia em sílica-gel (heptano-EtOAc 100/0 a 0/100) seguido por repurificação com CH₂Cl₂-MeOH 100/0 a 98/2 como eluente. As frações desejadas foram combinadas e evaporadas, e coevaporadas com EtOAc. O resíduo foi adicionalmente seco a 50 °C *in vacuo*, resultando no composto **191** (63 mg). Método F; Rt: 0,88 min. m/z: 420,1 (M-H)⁻ Massa exata: 421,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,19 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,80 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115,10

(d, J=7,9 Hz, 1 F), -113,61 (dt, J=8,9, 5,2 Hz, 1 F).

Síntese de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina

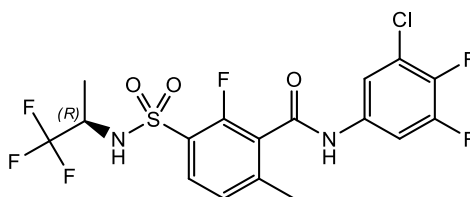
[000390] Ácido 3-cloro-4,5-difluorobenzoico (comercial da Astatech, 25,5 g, 0,132 mol) foi dissolvido em álcool de *tert*-butila (200 mL) a 50°C. Foi adicionado Et₃N (20,2 mL, 0,146 mol). Azida de difenilfosforila (30,0 mL, 0,139 mol) foi lentamente adicionada, e a mistura reacional foi agitada e submetida ao refluxo durante 18 horas. Os voláteis foram evaporados, e coevaporados com EtOAc. O resíduo foi agitado em Et₂O (300 mL)/ NaHCO₃ Sat. (300 mL) /H₂O (50 mL) durante 15 minutos. A camada orgânica separada foi seca com MgSO₄, filtrada, e evaporada. O resíduo sólido foi agitado em di-isopropiléter (20 mL), filtrado, lavado com di-isopropiléter (3x) e seco a 50 °C, resultando em N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de *tert*-butila (8,5 g). O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi agitado em CH₂Cl₂ (20 mL) + heptanos (20 mL), filtrado, lavado com CH₂Cl₂-heptano 1/1 (2x) e heptanos (2x), e seco a 50 °C *in vacuo*, resultando em mais N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de *tert*-butila (11,8 g). N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de *tert*-butila (8,5 g, 0,0322 mol) foi adicionado porção a porção a HCl em agitação (40 mL, 0,16 mol, 4 M em dioxano). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois deixada a repousar durante 65 horas. A agitação foi continuada durante outras 2 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com dioxano (4x) e seco a 50 °C *in vacuo*, resultando em hidrocloreto de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (5,95 g). Uma mistura de hidrocloreto de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (1 g, 0,005 mol), NaOH (1 M em H₂O, 10 mL, 0,01 mol) e tolueno (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A camada orgânica separada foi seca com MgSO₄, filtrada, e evaporada. A 3-cloro-4,5-difluoro-anilina obtida (0,81 g) foi usada como tal.

Composto **192**



[000391] O composto **192** foi preparado similarmente como descrito para o composto **191**, usando hidrocloreto de 3-cloro-4,5-difluoroanilina em vez de 5-amino-2-fluorobenzonitrila. ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -144,93 (s l., 1 F), -134,02 - -133,17 (m, 1 F), -115,09 (d, $J=7,97,3$ Hz, 1 F). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,18 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,61 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 3 H), 8,64 (s l., 1 H), 11,14 (s l., 1 H). Método F; Rt: 1,05 min. m/z : 447,1 (M-H) $^-$ Massa exata: 448,0.

Composto **193**

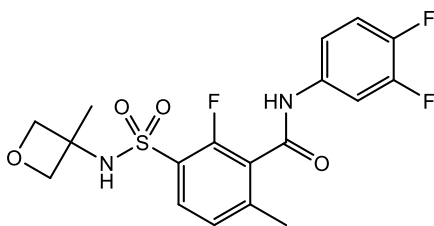


[000392] Cloreto de oxalila (12,3 mL, 0,143 mol) foi adicionado a uma solução em agitação de ácido 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoico (9,5 g) e DMF (0,111 mL) em CH_2Cl_2 (100 mL). Após adição, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e 30 minutos. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e coevaporados com tolueno. O resíduo obtido contendo cloreto de 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoíla foi usado como tal. Uma solução de cloreto de 5-bromo-3-clorossulfonil-2-fluoro-6-metil-benzoíla (1,75 g) em tolueno (20 mL) foi agitada ao refluxo sob fluxo de N_2 . Uma solução de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (0,818 g, 0,005 mol) em tolueno (10 mL) foi adicionada gota a gota. Após adição, a mistura reacional foi submetida ao refluxo durante 45 minutos, depois se permitiu que alcançasse a temperatura ambiente, e foi deixada a repousar durante 18 horas. Um precipitado (0,51 g) foi filtrado, lavado com tolueno

(2 x), e seco a 50 °C *in vacuo*. (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,181 g, 0,0016 mol) foi dissolvida em CH₃CN (5 mL) sob atm de N₂. Foi adicionado cloreto de 5-bromo-3-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoíl]-2-fluoro-4-metil-benzenossulfonila (0,51 g), depois DIPEA (0,461 mL, 0,00267 mol). A mistura foi agitada em um tubo selado a 80 °C durante 20 horas. Se permitiu que a mistura reacional alcançasse a temperatura ambiente, e foi deixada a repousar durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 mL), e purificado por cromatografia em sílica-gel [heptano-EtOAc 100/0 a 0/100]. As frações contendo o composto desejado foram combinadas e evaporadas, e coevaporadas com EtOH, resultando em 5-bromo-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-fluoro-6-metil-3-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoíl]benzamida em bruto (0,12 g). A uma solução de 5-bromo-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-fluoro-6-metil-3-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoíl]benzamida (0,1 g) em EtOH (11 mL) foi adicionada H₂O (3,5 mL), depois sol. sat. aq. de K₂CO₃ (1,25 mL) e de seguida Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (26,1 mg, 0,023 mmol). The mistura foi agitada 150 °C por irradiação de micro-ondas durante 45 minutos. A mistura reacional foi combinada com uma mistura reacional similar começando a partir de 20 mg de 5-bromo-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-fluoro-6-metil-3-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoíl]benzamida), se permitiu que alcançasse a temperatura ambiente e foi deixada a repousar durante 15 minutos. A camada superior foi isolada por meio de um funil de separação, e evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em sílica-gel (heptano-EtOAc 100/0 a 0/100, também CH₂Cl₂-MeOH 100/0 a 98/2), seguido por separação por HPLC preparativa (Fase estacionária: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm), Fase móvel: solução a 0,25 % de NH₄HCO₃ em água, CH₃CN), resultando no composto **193** (11,4 mg) Método F; Rt: 1,17 min. m/z: 473,0 (M-H)⁻ Massa exata: 474,0. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,00-4,15 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 2 H), 7,82 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 9,00 (s l., 1 H), 11,13 (s, 1 H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -145,3 to -144,5 (m, 1 F), -134,4 to -132,8 (m, 1 F), -114,9 (s l., 1 F), -76,0 (d, $J=7,2$ Hz, 3 F).

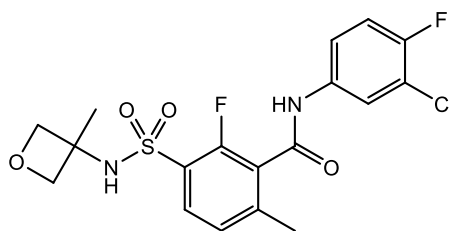
Composto **194**



[000393] Ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico (0,15 g, 0,473 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e trietilamina (0,2 mL) e HATU (233 mg, 0,61 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos e 3,4-difluoroanilina (123 mg, 0,945 mmol) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 42 horas. A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 mL). A mistura foi extraída com Me-THF (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel (acetato de etila em heptano de 0 a 100 % e metanol em diclorometano de 0 a 2 %) para originar o composto **194** (79 mg) como um pó branco que foi seco em forno de vácuo durante a noite.

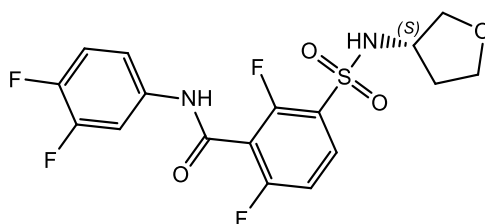
[000394] Método F; Rt: 0,94 min. m/z : 413,2 (M-H^-) Massa exata: 414,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,18 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 4,62 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,79 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=12,9$, 7,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,64 (s l., 1 H), 11,00 (s, 1 H)

Composto **195**



[000395] O composto **195** (98 mg) foi preparado similarmente como descrito para o composto **194**, usando 3-cloro-4-fluoroanilina em vez de 3,4-difluoroanilina. Método F; Rt: 0,99 min. m/z: 429,1 (M-H)⁺ Massa exata: 430,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,63 (s l., 1 H), 10,99 (s, 1 H)

Composto **196**

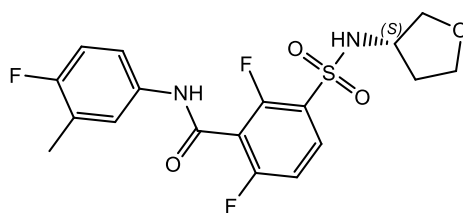


[000396] Carbonato de sódio (2,07 g, 19,48 mmol) foi dissolvido em água destilada (30 mL). A isto foi adicionado (S)-3-aminotetrahydrofurano (3,4 g, 38,97 mmol) de uma vez seguido por THF (30 mL). A solução obtida foi agitada e resfriada em um banho de gelo. Ácido 3-(clorossulfonil)-2,6-difluorobenzoico (5 g, 19,48 mmol) foi dissolvido em THF (40 mL) e isto foi adicionado gota a gota à solução em agitação. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos enquanto o resfriamento era continuado. Depois, a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* até permanecer somente água. Foi adicionada água (20 mL) e a mistura foi acidificada com HCl (1 M/aq; 40 mL). Isto foi extraído usando Me-THF (3 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com de salmoura (50 mL), secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo* originan-

do ácido 2,6-difluoro-3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico como um pó amarelo (5,9 g). Método F, Rt: 0,33 min. m/z : 306,0 (M-H)⁻ Massa exata: 307,0. Ácido 2,6-difluoro-3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico (1 g, 2,99 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL). HATU (1,42 g, 3,74 mmol) foi adicionado seguido por di-isopropiletilamina (1,55 mL, 8,98 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Depois foi adicionada 3,4-difluoroanilina (0,77 g, 5,99 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 24 horas e de seguida vertida em água (50 mL) e extraída usando Me-THF (3 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando gradiente da eluição de heptano a EtOAc (100:0 a 0:100). As frações desejadas foram concentradas *in vacuo* e secas em um forno de vácuo a 55 °C durante 24 horas originando o composto **196**. Método F, Rt: 0,92 min. m/z : 417,1 (M-H)⁻ Massa exata: 418,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,56 - 3,79 (m, 3 H), 3,80 - 3,92 (m, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 8,01 (td, J=8,6, 6,2 Hz, 1 H), 8,49 (s l., 1 H), 11,21 (s l., 1 H)

[000397] Os compostos **197** a **201** foram preparados como descrito para o composto **196**, usando a correspondente anilina em vez de 3,4-difluoroanilina.

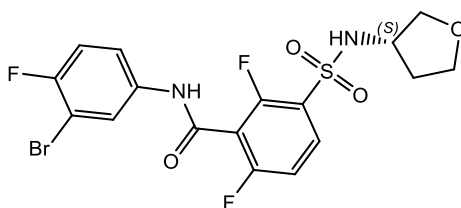
Composto **197**



[000398] 4-Fluoro-3-metilanilina foi usada como anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 2,25

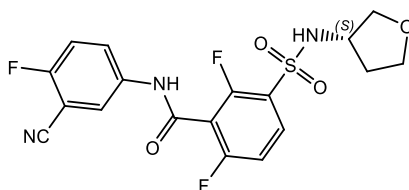
(d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,42 (dd, $J=8,9$, 4,7 Hz, 1 H), 3,56 - 3,78 (m, 3 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 7,16 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J=7,0$, 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (td, $J=8,6$, 6,2 Hz, 1 H), 8,49 (s l, 1 H), 10,93 (s, 1 H). Método F, Rt: 0,93 min. m/z : 413,2 (M-H)⁻ Massa exata: 414,1

Composto 198



[000399] 3-Bromo-3-fluoroanilina foi usada como anilina. Método G, Rt: 1,74 min. m/z : 478,8 (M-H)⁻ Massa exata: 480,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 3,43 (dd, $J=9,0$, 4,6 Hz, 1 H), 3,57 - 3,78 (m, 3 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 7,43 (t, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,49 (m, $J=8,7$, 8,7 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, $J=9,0$, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,00 (td, $J=8,6$, 6,2 Hz, 1 H), 8,11 (dd, $J=6,3$, 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (s l., 1 H), 11,19 (s l., 1 H)

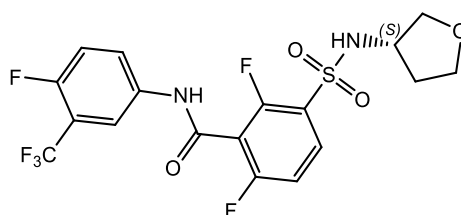
Composto 199



[000400] 5-Amino-3-fluorobenzonitrila foi usada como anilina

[000401] Método G, Rt: 1,56 min. m/z : 423,9 (M-H)⁻ Massa exata: 425,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65-1,80 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 3,43 (dd, $J=9,0$, 4,6 Hz, 1 H), 3,57 - 3,78 (m, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 7,49 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,94 (ddd, $J=9,2$, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,02 (td, $J=8,6$, 6,2 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7$, 2,9 Hz, 1 H), 8,50 (s l., 1 H), 11,37 (s l., 1 H).

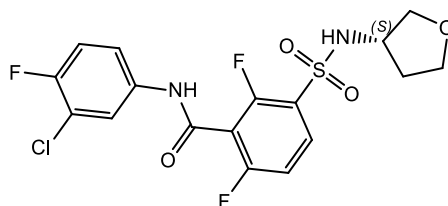
Composto 200



[000402] 4-Fluoro-3-(trifluorometil)anilina foi usada como anilina

[000403] Método F, Rt: 1,02 min. m/z : 467,1 (M-H)⁻ Massa exata: 468,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (ddt, J=12,6, 7,2, 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,58 - 3,79 (m, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 7,49 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=9,7 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (td, J=8,6, 6,2 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,50 (s l., 1 H), 11,35 (s l., 1 H)

Composto **201**

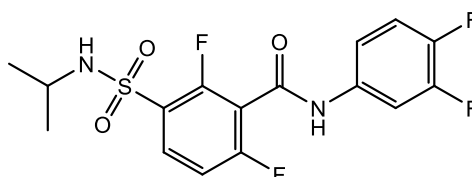


[000404] 3-Cloro-3-fluoroanilina foi usada como anilina.

[000405] Método F, Rt: 0,97 min. m/z: 433,1 (M-H)⁻ Massa exata: 434,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (ddt, J=12,5, 7,2, 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 1,92 - 2,12 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=8,8, 4,6 Hz, 1 H), 3,55 - 3,79 (m, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 2 H), 7,53 - 7,67 (m, 1 H), 7,90 - 8,12 (m, 2 H), 8,49 (s l., 1 H), 11,20 (s l., 1 H)

[000406] Os compostos **202** e **203** foram preparados similarmente como descrito para o composto **196**, usando amina de isopropila em vez de (S)-3-aminotetra-hidrofurana, e para o composto **203**, usando 3-(trifluorometil)anilina em vez de 3,4-difluoroanilina.

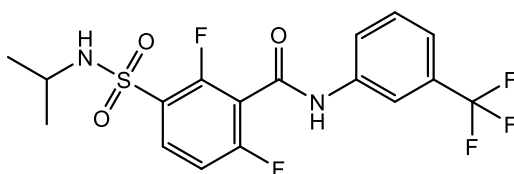
Composto **202**



[000407] Método G, Rt: 1,80 min. m/z : 388,9 (M-H)⁻ Massa exata: 390,1.

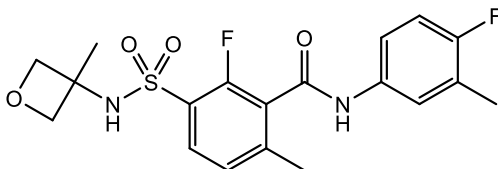
[000408] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Hz, 8 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 3 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (td, J=8,6, 6,2 Hz, 1 H), 8,09 (s l., 1 H), 11,20 (s l., 1 H)

Composto **203**



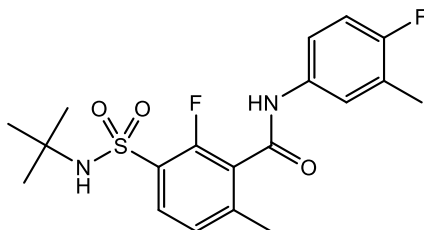
[000409] Método G, Rt: 1,82 min. m/z : 421,1 (M-H)⁻ Massa exata: 422,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 7,47 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,01 (td, J=8,6, 6,2 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H).

Composto **204**

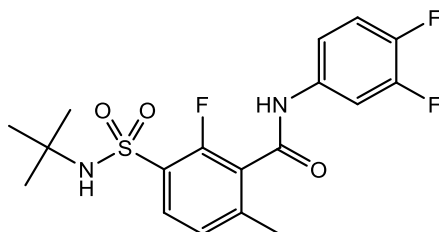


[000410] O composto **204** (0,19 g) foi preparado começando a partir do composto **190** (0,34 g), similarmente como descrito para a conversão do composto **187** no composto **188**. O composto **204** foi cristalizado a partir de Et₂O, filtrado, lavado com 3x Et₂O, e seco a 50 °C *in vacuo*.

[000411] Método F; Rt: 0,94 min. m/z : 409,1 (M-H)⁻ Massa exata: 410,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,24 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J=9,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,61 (s l., 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Composto **205**

[000412] O ácido 3-(*tert*-butilsulfamoíl)-2-fluoro-6-metil-benzoico foi preparado similarmente como descrito para o ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico, usando *tert*-butilamina em vez de 3-metiloxetan-3-amina. O composto **205** foi preparado similarmente como descrito para o composto **194**, usando 4-fluoro-3-metilanilina em vez de 3,4-difluoroanilina e começando a partir de ácido 3-(*tert*-butilsulfamoíl)-2-fluoro-6-metil-benzoico em vez de ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico. Método F; Rt: 1,08 min. m/z: 395,2 (M-H)⁻ Massa exata: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 2,24 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,50 (ddd, J=9,0, 4,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,73 - 7,84 (m, 2 H), 10,70 (s l, 1 H).

Composto **206**

[000413] O composto **206** foi preparado similarmente como descrito para o composto **194**, começando a partir de ácido 3-(*tert*-butilsulfamoíl)-2-fluoro-6-metil-benzoico em vez de ácido 2-fluoro-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico. Método F; Rt: 1,08 min. m/z: 399,1 (M-H)⁻ Massa exata: 400,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 2,31 (s, 3 H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,76 - 7,82 (m, 2 H), 7,88 (ddd, J=13,0, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 10,97 (s l, 1 H)

Síntese de 6-cloro-2-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico e ácido 2-cloro-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico

[000414] Ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (2 g, 11,46 mmol) foi tratado com ácido clorossulfônico (10 mL, 150,44 mmol) e isto foi aquecido até 100 °C e agitado durante 5 horas. A mistura resultante foi resfriada até à temperatura ambiente e adicionada gota a gota a água gelada (1 litro). Isto foi depois extraído usando diclorometano (2 x 500 mL). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo* originando uma mistura isomérica de ácido 2-cloro-3-clorossulfonil-6-fluoro-benzoico e ácido 6-cloro-3-clorossulfonil-2-fluoro-benzoico (3,1 gramas) como um pó ligeiramente amarelo que foi usado como tal. Método F, Rt: 0,47 min e 0,49 min. m/z : 270,9 (M-H)⁻ Massa exata: 271,9. Carbonato de sódio (1,21 g, 11,4 mmol) foi dissolvido em água destilada (22 mL). A isto foi adicionado 3-metil-3-oxetanamina (1,19 g, 13,68 mmol) de uma vez seguido por THF (20 mL). A solução obtida foi agitada e resfriada em um banho de gelo. Uma mistura isomérica de ácido 2-cloro-3-clorossulfonil-6-fluoro-benzoico e ácido 6-cloro-3-clorossulfonil-2-fluoro-benzoico (3,1 g, 11,4 mmol) foi dissolvida em THF (30 mL) e esta foi adicionada gota a gota à solução em agitação. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos enquanto o resfriamento era continuado. Depois, a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* até permanecer somente água.

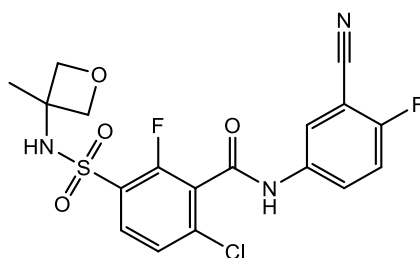
[000415] Depois foi adicionada água (20 mL) e a mistura foi acidificada com HCl (46 mL; 1 M/aq). Este foi extraído usando Me-THF (3 X 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado, e os isômeros foram separados usando HPLC preparativa (Fase estacionária: Uptisphere C18 ODB - 10 µm, 200 g, 5 cm), Fase móvel: solução a 0,25 % de NH₄HCO₃ em água, MeOH), originando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-[(3-

metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico como um pó branco. Método G, Rt: 0,40 min. m/z : 322,0 (M-H)⁻ Massa exata: 323,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,42 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 13 H), 7,29 (dd, J=8,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,73 (m, 5 H).

e ácido 2-cloro-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico como um pó branco. Método G, Rt: 0,34 min. m/z : 321,9 (M-H)⁻ Massa exata: 323,0

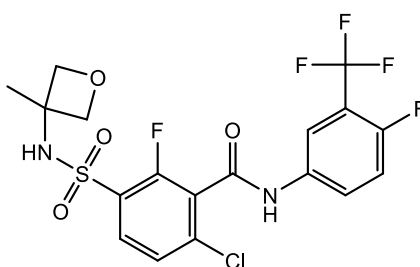
[000416] Os compostos **207** a **210** foram preparados similarmente como descrito para o composto **196** usando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico em vez de ácido 2,6-difluoro-3-[[3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico e a correspondente anilina em vez de 3,4-difluoroanilina.

Composto **207**



[000417] Usando 5-amino-2-fluorobenzonitrila como anilina. Método F, Rt: 0,92 min. m/z : 440,0 (M-H)⁻ Massa exata: 441,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 2 H), 4,21 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,59 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 2 H), 8,18 (dd, J=5,6, 2,8 Hz, 1 H), 8,93 (s l, 1 H), 11,37 (s l, 1 H)

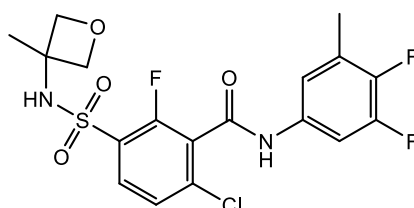
Composto **208**



[000418] Usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina como anilina. Méto-

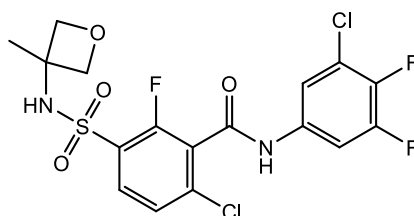
do F, Rt: 1,06 min. m/z : 483 (M-H)⁻ Massa exata: 484,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 2 H), 4,20 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,58 (t, J=9,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,94 (m, J=8,1, 8,1 Hz, 2 H), 8,07 - 8,25 (m, 1 H), 8,91 (s l, 1 H), 11,34 (s l, 1 H)

Composto **209**



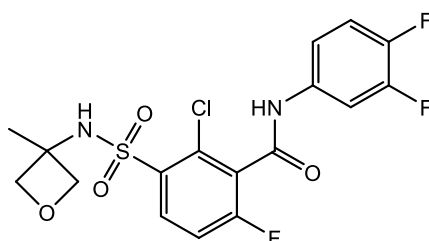
[000419] Usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina como anilina. Método F, Rt: 1,03 min. m/z : 447,1 (M-H)⁻ Massa exata: 448,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,30 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 4,20 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,32 (m, J=5,9 Hz, 1 H), 7,54 - 7,69 (m, 2 H), 7,91 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 8,92 (s l, 1 H), 11,09 (s l, 1 H)

Composto **210**



[000420] Usando hidrocloreto de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina como anilina. Método F, Rt: 1,07 min. m/z : 467,0 (M-H)⁻ Massa exata: 468,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 2 H), 7,93 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 9,08 (s l, 1 H), 11,34 (s l, 1 H)

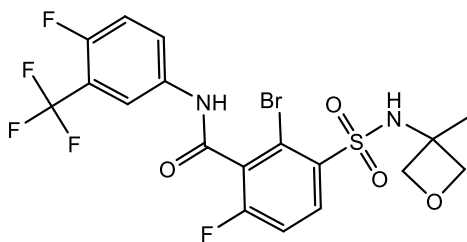
Composto **211**



[000421] O composto **211** foi preparado similarmente como descrito para o composto **196** usando ácido 2-cloro-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico em vez de ácido 2,6-difluoro-3-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico. Método F, Rt: 0,94 min. m/z : 433,1 (M-H)⁻ Massa exata: 434,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,30 - 7,43 (m, 1 H), 7,43 - 7,54 (m, 1 H), 7,61 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,3 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=9,0, 5,9 Hz, 1 H), 8,75 (s l, 1 H), 11,18 (s l, 1 H).

[000422] Ácido 2-bromo-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico e ácido 6-bromo-2-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico foram preparados similarmente como descrito para ácido 2-cloro-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico e ácido 6-cloro-2-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico, começando a partir de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico em vez de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico.

Composto **212**

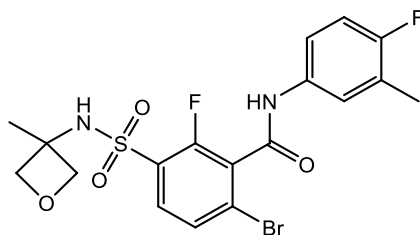


[000423] O composto **212** foi preparado similarmente como descrito para o composto **196** usando ácido 2-bromo-6-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico em vez de ácido 2,6-difluoro-3-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico e 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina em vez de 3,4-difluoroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,57 (t, J=9,7 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 7,93 (dt, J=8,4, 3,7 Hz, 1 H), 8,08 - 8,31 (m, 2 H), 8,70 (s l, 1 H), 11,29 (s l, 1 H).

[000424] Os compostos **213** a **216** foram preparados similarmente

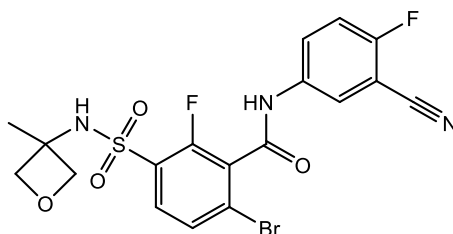
como descrito para o composto **196** usando ácido 6-bromo-2-fluoro-3-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoíl]benzoico em vez de ácido 2,6-difluoro-3-[[[(3S)-tetra-hidrofuran-3-il]sulfamoíl]benzoico a correspondente anilina em vez de 3,4-difluoroanilina.

Composto **213**



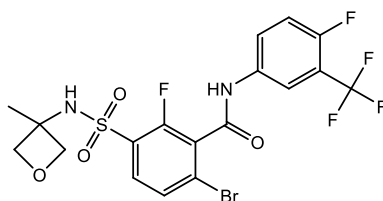
[000425] Usando 4-fluoro-5-metilanilina como anilina. Método F, Rt: 0,99 min. m/z: 473,0 (M-H)⁻ Massa exata: 474,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 4,20 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,16 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,68 - 7,93 (m, 2 H), 8,65 (s l, 1 H), 10,82 (s l, 1 H).

Composto **214**



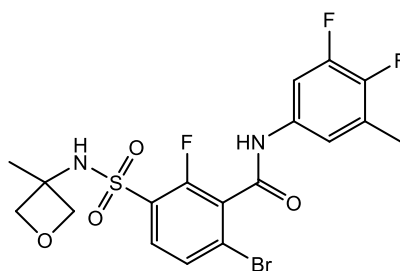
[000426] Usando 5-amino-2-fluorobenzonitrila como anilina. Método F, Rt: 0,92 min. m/z : 484,0 (M-H)⁻ Massa exata: 485,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,55 (m, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,59 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,77 - 7,89 (m, 2 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,90 (s l, 1 H), 11,34 (s l, 1 H).

Composto **215**



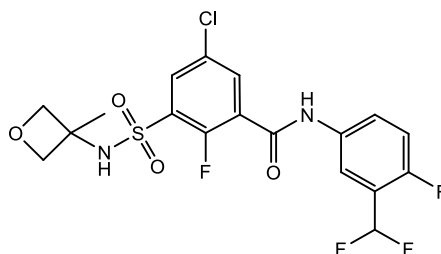
[000427] Usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina como anilina. Método F, Rt: 1,07 min. m/z : 527,0 (M-H)⁻ Massa exata: 528,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,58 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,89 (m, 2 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 8,16 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,84 (s l, 1 H), 11,31 (s l, 1 H).

Composto **216**



[000428] Usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina como anilina. Método F, Rt: 1,03 min. m/z : 491,0 (M-H)⁻ Massa exata: 492,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,32 (m, J=5,7 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, J=12,3, 6,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,72 - 7,89 (m, 2 H), 8,86 (s l, 1 H), 11,07 (s l, 1 H).

Composto **217**



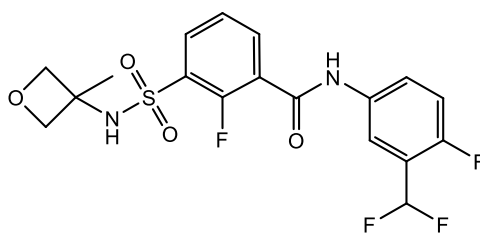
[000429] Uma solução de 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina (1,02 mL, 8,58 mmol) em tolueno seco (10 mL) foi adicionada gota a gota (ao longo de 15 min) a uma solução em refluxo de cloreto de 5-cloro-3-

clorossulfonil-2-fluoro-benzoíla (2500 mg, 8,576 mmol) em tolueno seco (100 mL). Após a adição, a mistura reacional foi deixada a agitar ao refluxo durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio enquanto se agitava. A solução marrom contendo cloreto de 5-cloro-3-[[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]carbamoíl]-2-fluoro-benzenossulfonila foi usada sem purificação adicional. 3-Metil-3-oxetanamina (580 mg, 6,66 mmol) foi adicionada gota a gota à solução acima à temperatura ambiente. Et₃N (2,10 mL, 15,14 mmol) foi depois adicionado gota a gota à mistura reacional e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em EtOAc. HCl (0,5 N, 30 mL) foi adicionado à mistura reacional e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada novamente com NaOH (0,5 N, 30 mL).

[000430] A camada orgânica foi seca em MgSO₄ e foi evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂:MeOH 100:0 -> 95:5), resultando no composto **217** (1,8 g). ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H) 4,23 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,63 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,27 (t, J=54,3 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=9,7 Hz, 1 H) 7,83 (dt, J=8,1, 4,0 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=6,0, 2,4 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=5,3, 2,7 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H)

[000431] Método F, Rt: 1,03 min. m/z : 465,1 (M-H)⁻ Massa exata: 466,0.

Composto **218**

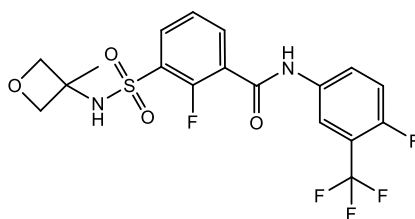


[000432] Pd/C (10 %) (716 mg) foi suspenso em uma solução do

composto **217** (345 mg, 0,673 mmol) e Et₃N (0,467 mL) em MeOH (100 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi de seguida agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio até um equivalente de hidrogênio ser absorvido. A mistura reacional foi filtrada em decalite e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (CH₂Cl₂:MeOH 100:0 -> 95:5) resultando no composto **218** (206 mg) como um sólido branco, seco *in vacuo* a 50 °C.

[000433] ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,19 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 4,63 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=54,3 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=9,5 Hz, 1 H) 7,52 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,1, 3,7 Hz, 1 H) 7,93 - 8,01 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). Método F, Rt: 0,92 min. m/z : 431,1 (M-H)⁻ Massa exata: 432,1.

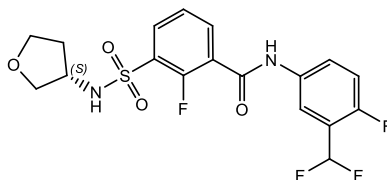
Composto **219**



[000434] O composto **219** (828 mg) foi preparado similarmente como descrito para os compostos **217** e **218**. Usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina em vez de 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina. Método F, Rt: 1,00 min. m/z : 449,1 (M-H)⁻ Massa exata: 450,1.

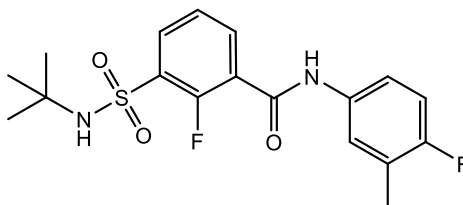
[000435] ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,19 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 4,62 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,53 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,57 (t, J=9,9 Hz, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 3 H) 8,20 (dd, J=6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H).

Composto **220**



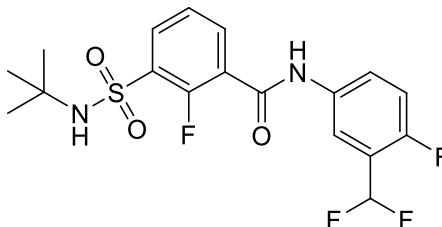
[000436] O composto **220** foi preparado similarmente como descrito para os compostos **217** e **218**, usando (S)-3-aminotetra-hidrofurano em vez de 3-metil-3-oxetanamina. Método F, Rt: 0,90 min. m/z : 431,1 (M-H)⁻ Massa exata: 432,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 3,43 (dd, J=8,8, 4,8 Hz, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 3,79 - 3,90 (m, 1 H) 7,26 (t, J=54,2 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=9,5 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H).

Composto **221**



[000437] O composto **221** foi preparado similarmente como descrito para os compostos **217** e **218**, usando 2-metilpropan-2-amina em vez de 3-metil-3-oxetanamina, e 4-fluoro-3-metil-anilina em vez de 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina Método F, Rt: 1,06 min. m/z : 381,2 (M-H)⁻ Massa exata: 382,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 9 H) 2,24 (d, J=1,5 Hz, 3 H) 7,15 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,43 - 7,55 (m, 1 H) 7,65 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H) 7,87 (ddd, J=7,8, 6,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,90 - 7,99 (m, 1 H) 10,63 (s, 1 H).

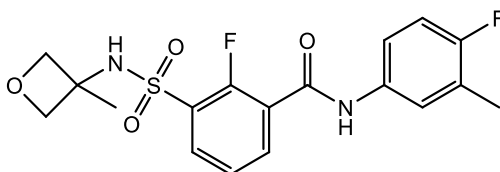
Composto **243**



[000438] O composto **243** foi preparado similarmente como descrito para os compostos **217** e **218**, usando *tert*-butilamina em vez de 3-metil-3-oxetanamina. Método G, Rt: 1,76 min. m/z : 417,1 (M-H)⁻ Mas-

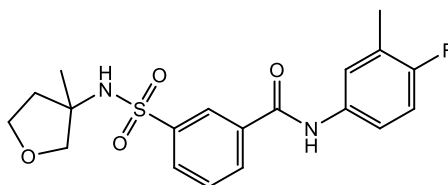
sa exata: 418,1. ^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (s, 9 H) 7,41 (t, $J=9,7$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=54,5$ Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,85 (ddd, $J=8,6, 4,4, 3,1$ Hz, 1 H) 7,88 - 8,01 (m, 3 H) 8,08 (dd, $J=6,2, 2,6$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H).

Composto **222**



[000439] O composto **222** foi preparado similarmente como descrito para o composto **221**, usando 3-metil-3-oxetanamina em vez de 2-metilpropan-2-amina. Método F, Rt: 0,91 min. m/z : 395,1 (M-H) $^-$ Massa exata: 396,1. ^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 2,24 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H) 4,19 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H) 4,62 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H) 7,15 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,63 (dd, $J=7,0, 2,6$ Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

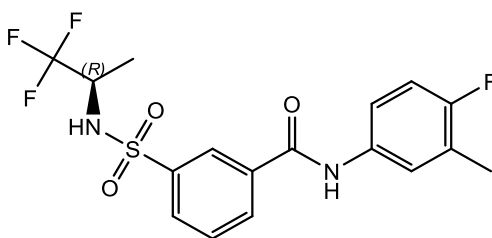
Composto **223**



[000440] Hidrocloreto de 3-metiloxolan-3-amina (165,9 mg, 1,21 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamóil]benzenossulfonila (499 mg, 1,096 mmol) em CH_2Cl_2 seco (20 mL) à temperatura ambiente. Et_3N (381 μL) foi depois adicionado gota a gota à mistura reacional e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (250 mL). HCl a 0,5 N (50 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada novamente com NaOH a 0,5 N (30 mL). A camada orgânica foi seca em MgSO_4 e foi evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (CH_2Cl_2 :MeOH 100:0 \rightarrow 95:5) e por separação por

HPLC preparativa (Fase estacionária: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm), Fase móvel: solução a 0,25 % de NH_4HCO_3 em água, MeOH) resultando no composto **223** (257 mg) como um sólido branco após secagem *in vacuo* a 50 °C. Método F, Rt: 0,93 min. m/z : 391,2 (M-H)⁻ Massa exata: 392,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,17 (s, 3 H) 1,72 (dt, J=12,8, 7,7 Hz, 1 H) 2,14 (ddd, J=12,8, 7,1, 6,0 Hz, 1 H) 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H) 3,30-3,40 (m, 1 H) 3,61 - 3,77 (m, 3 H) 7,15 (t, J=9,3 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,69 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H) 7,75 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,10 (s l., 1 H) 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H) 8,39 (t, J=1,6 Hz, 1 H) 10,49 (s l., 1 H).

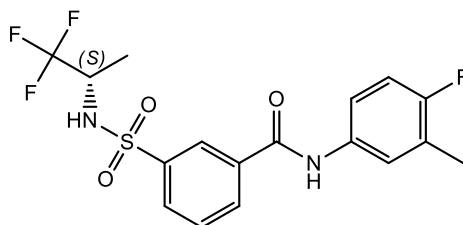
Composto **225**



[000441] Cloreto de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]benzenossulfonila (0,5 g, 1,53 mmol) e (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,38 g, 3,36 mmol) foram dissolvido em de diclorometano (10 mL). Depois foi adicionada di-isopropiletilamina (0,66 mL, 3,81 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante duas horas. Depois foi adicionado HCl a 1 M (5 mL) e a camada orgânica foi separada, carregada em sílica e sujeito a cromatografia em coluna de sílica-gel usando gradiente da eluição de heptano e EtOAc (100:0 a 0:100). As frações desejadas foram concentradas *in vacuo* e secas em um forno de vácuo a 55 °C durante 24 horas composto **225** (233 mg) como um pó branco. Método F, Rt: 1,05 min. m/z : 403,1 (M-H)⁻ Massa exata: 404,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,63 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,10 (m, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 1 H), 8,40 (t, J=1,7 Hz, 1 H),

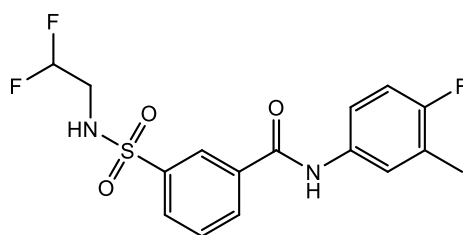
8,66 (s l., 1 H), 10,46 (s, 1 H).

Composto **226**



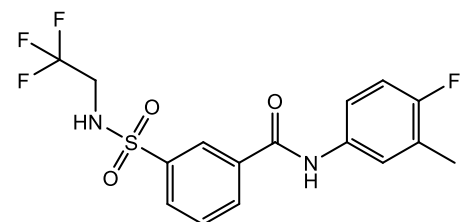
[000442] O composto **226** (416 mg) foi preparado como descrito para o composto **225**, usando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina em vez de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método F, Rt: 1,05 min. m/z : 403,1 (M-H)⁻ Massa exata: 404,1.

Composto **227**



[000443] O composto **227** (444 mg) foi preparado similarmente como descrito no procedimento sintético S3 (usando 2,2-difluoroetilamina como amina), processamento W4. Método F, Rt: 0,93 min. m/z : 371,1 (M-H)⁻ Massa exata: 372,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,26 (td, J=15,8, 3,7 Hz, 2 H), 6,00 (tt, J=55,2, 3,5 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,96 - 8,06 (m, 1 H), 8,14 - 8,25 (m, 1 H), 8,30-8,45 (m, 2 H), 10,46 (s, 1 H)

Composto **228**

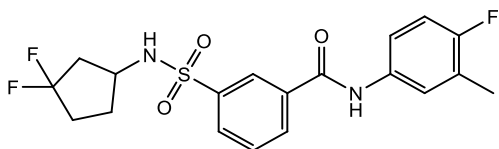


[000444] O composto **228** (238 mg) foi preparado similarmente como descrito no procedimento sintético S3 (usando 2,2-difluoroetilamina

como amina), processamento W4, seguido por HPLC preparativa (SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm). Fase móvel (solução a 0,25 % de NH_4HCO_3 em água, MeOH). Método F, Rt: 0,97 min. m/z : 389,1 (M-H)⁻ Massa exata: 390,1.

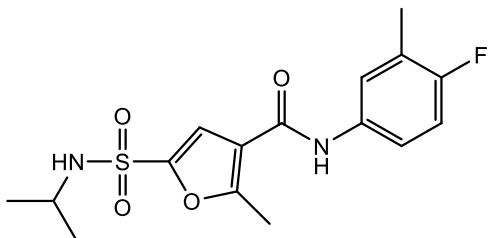
[000445] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,74 (q, J=9,5 Hz, 2 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,48 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,94 - 8,10 (m, 1 H), 8,20 (m, J=8,1 Hz, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 8,49 - 9,15 (bs, 1 H), 10,45 (s, 1 H)

Composto **229**



[000446] O composto **243** (239 mg) foi preparado similarmente ao procedimento sintético S2 (usando 3,3-difluoro-ciclopentanamina como amina), processamento W4. Método F, Rt: 1,03 min. m/z : 411,2 (M-H)⁻ Massa exata: 412,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50-1,165 (m, 1 H), 1,81 - 2,04 (m, 3 H), 2,04 - 2,23 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,63 - 3,76 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (dt, J=8,1, 3,9 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

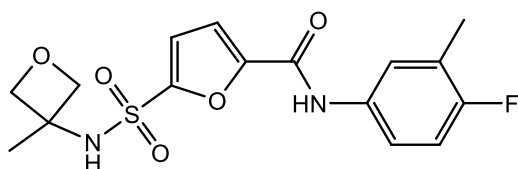
Composto **230**



[000447] Ácido 2-metil-3-furoico (4,2 g, 32,6 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL) e resfriado com um banho de gelo até -5 °C. Depois foi adicionado clorossulfônico (10,85 mL, 163,2 mmol) gota a gota a uma taxa de 0,250 mL/min. Se permitiu que a mistura reacional aque-

cesse até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi extinta em gelo e extraída com 2-MeTHF. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e evaporada até à secura originando ácido 5-clorossulfonil-2-metil-furan-3-carboxílico em bruto (420 mg) como um óleo marrom. Ácido 5-clorossulfonil-2-metil-furan-3-carboxílico (420 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL). Base de Hunig (0,64 mL, 3,74 mmol) e isopropilamina (0,478 mL, 5,61 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi usado como tal no próximo passo. O resíduo acima foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL), 4-fluoro-3-metilanilina (228 mg, 1,82 mmol), HATU (830 mg, 2,18 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,94 mL, 5,46 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica usando um gradiente de heptano a EtOAc resultando no composto **230** (174 mg) como um pó branco. Método F, Rt: 1,00 min. m/z : 353,1 (M-H)⁻ Massa exata: 354,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,35 - 3,43 (m, 1 H), 7,11 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=7,9, 4,0 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Composto **231**



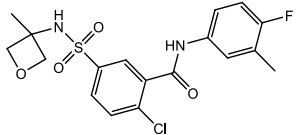
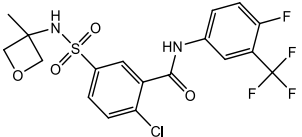
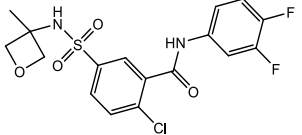
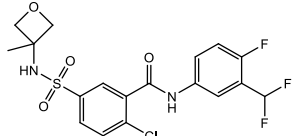
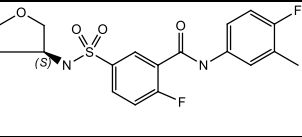
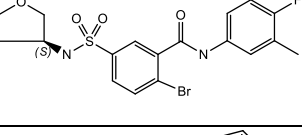
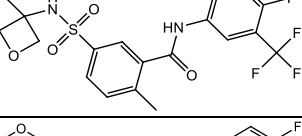
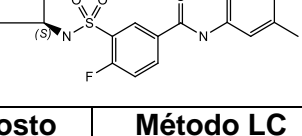
[000448] Hidrocloreto de 3-metil-3-oxetanamina (302,6 mg, 2,45 mmol) e base de Hunig (1,15 mL, 6,68 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 (2 mL) foram adicionados e uma solução de 5-(clorossulfonil)-2-furoato de metila (Thermo scientific, 500 mg, 2,23 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente.

Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi usado como tal.

[000449] O resíduo foi dissolvido em THF (10 mL). LiOH (60,2 mg, 2,514 mmol), dissolvido em H₂O (1 mL), foi adicionado à mistura reacional, MeOH (1 mL) foi adicionado e isto foi agitado durante a noite à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido água (25 mL). Foi adicionado HCl a 1 M (2,5 mL) e depois foi adicionado 2-MeTHF (50 mL). A camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até à secura originando um óleo que foi usado como tal no próximo passo. O óleo e HATU (573 mg, 1,51 mmol) foram agitados em CH₂Cl₂ (5 mL) e 4-fluoro-3-metilanilina (157,3 mg, 1,26 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,65 mL, 3,77 mmol) foram adicionadas. A mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica usando um gradiente de heptano a EtOAc seguido por HPLC preparativa (Fase estacionária: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm), Fase móvel: solução a 0,25 % de NH₄HCO₃ em água, CH₃CN), as frações desejadas foram coletadas, evaporadas, dissolvidas em MeOH e evaporadas novamente. Esta fração foi triturada em MeOH (4 mL), filtrada e seca no forno originando o composto **231** (305 mg) como um sólido branco. Método F, Rt: 0,89 min. m/z: 367,1 (M-H)⁻ Massa exata: 368,1. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,24 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 4,21 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

[000450] Os compostos **232** a **239** foram preparados por adição lenta de uma anilina a uma solução submetida ao refluxo de tolueno de um

derivado de 3-clorossulfonilbenzoíla, seguida por reação com uma amina na presença de uma base como NEt_3 ou DIPEA, como descrito acima.

	Estrutura	Anilina	Amina	derivado de cloreto de 3-clorossulfonilbenzoíla
232		4-fluoro-3-metilanilina	3-metil-3-oxetanamina	cloreto de 2-cloro-5-(clorossulfonil)benzoíla
233		4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina	3-metil-3-oxetanamina	cloreto de 2-cloro-5-(clorossulfonil)benzoíla
234		3,4-difluoroanilina	3-metil-3-oxetanamina	2-cloro-5-(clorossulfonil) cloreto de benzoíla
235		3-(difluorometil)-4-fluoroanilina	3-metil-3-oxetanamina	2-cloro-5-(clorossulfonil) cloreto de benzoíla
236		4-fluoro-3-metilanilina	tolisato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano	5-clorossulfonil-2-fluorocloreto de benzoíla
237		4-fluoro-3-metilanilina	tolisato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano	2-bromo-5-clorossulfonilcloreto de benzoíla
238		4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina	3-metil-3-oxetanamina	5-clorossulfonil-2-metilcloreto de benzoíla
239		4-fluoro-3-metilanilina	hidrocloreto de (S)-tetra-hidrofuran-3-amina	3-clorossulfonil-4-fluorocloreto de benzoíla
Composto	Método LC	Rt (min)	m/z (M-H) ⁻	Massa exata
232	G	1,67	410,8	412,1
233	G	1,83	464,9	466,0
234	G	1,68	414,9	416,0
235	G	1,69	446,9	448,1
236	F	0,90	395,1	396,1
237	F	0,93	457,1	458,0
238	F	1,03	445,1	446,1
239	G	1,64	394,9	396,1

Composto	¹ H-RMN
232	¹ H RMN (360MHz , DMSO-d ₆) δ ppm 10,67 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,96 - 7,88 (m, 2 H), 7,84 - 7,79 (m, 1 H), 7,62 (dd, J = 2,6, 7,0 Hz, 1 H), 7,54 - 7,46 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,17 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 1,43 (s, 3 H)
233	¹ H RMN (360MHz , DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,18 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 4,57 (d, J=6,0Hz, 2 H) 7,57 (t, J=9,9 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 8,02 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=6,2, 2,6 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 11,06 (s, 1H)
234	¹ H RMN (360 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,64 (s, 3 H) 4,37 (d, J=6,5Hz, 2 H) 4,66 (d, J=6,5 Hz, 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,09 - 7,24 (m, 2 H) 7,59 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,70 (ddd, J=11,8, 7,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
235	¹ H RMN (360MHz , DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,18 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,57 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=54,2 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H)
236	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,87 - 2,04 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 3,54 - 3,81 (m, 4 H), 7,15 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 2 H), 7,95-8,20 (ddd, J=8,6, 4,6, 2,4 Hz, 1 H), 8,06 - 8,19 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H)
237	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,6 Hz, 3 H), 3,38 (dd, J=8,9, 4,4 Hz, 1 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 3,63 - 3,67 (m, 1 H), 3,68-3,72 (m, 1 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, J=8,9, 4,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=6,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,12 (s l., 1 H), 10,63 (s, 1 H)
238	¹ H RMN (360MHz , DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,56 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 2 H) 7,84 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,24 (dd, J=6,6, 2,6 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H)
239	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 - 1,74 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,41 (dd, J=8,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,57 - 3,77 (m, 3 H), 3,83 - 3,91 (m, 1 H), 7,14 (dd, J=9,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 8,29 (ddd, J=8,5, 4,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,44 (s l., 1 H), 10,47 (s, 1 H)

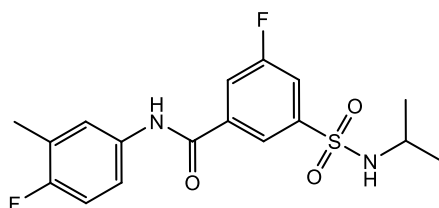
Calorimetria diferencial de varrimento De 30 a 300 °C a 10 °C/min:

[000451] Composto **232**: Pico a 169,6 °C

Rotação ótica:

[000452] Composto **236**: [α]₂₀ D = - 5,83 (c 0,67 p/v %, MeOH).

Composto **240**



[000453] SOCl_2 (20,1 mL, 277,2 mmol) foi lentamente adicionado a água (125 mL) resfriada até 5 °C, mantendo a temperatura entre 4 e 7 °C (a adição levou cerca de 1,5 horas).

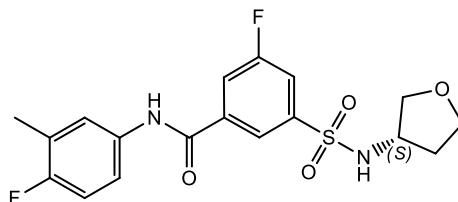
[000454] A solução foi depois mantida a agitar durante a noite enquanto se permitia que a temperatura alcançasse lentamente a temperatura ambiente. Cloreto de cobre (II) (76,6 mg, 0,774 mmol) foi depois adicionado à solução e foi resfriado até -10 °C (gelo seco/banho de acetona) (resultando na solução A). Em outro frasco resfriado até 0 °C, HCl (37 % em H_2O , 65 mL) foi adicionado gota a gota a ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (10 g, 64,46 mmol), mantendo a temperatura abaixo de 20 °C. Esta pasta foi resfriada até -10 °C (gelo seco/banho de acetona) e uma solução de nitrito de sódio (4,803 g, 69,62 mmol) em H_2O (20 mL) foi adicionada muito lentamente (1 gota/5 seg) à pasta, mantendo a temperatura abaixo de -5 °C.

[000455] Após adição se permitiu que a mistura laranja aquecesse até -2 °C durante 5 min antes de resfriamento de volta para -15 °C (solução B). A solução B foi depois adicionada porção a porção (pipeta de plástico) à solução A, resfriada até -10 °C. Após adição (~30 min), a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 2 h. O sólido laranja resultante foi filtrado e enxaguado com água (2 x 25 mL) resultando em ácido 3-clorossulfonil-5-fluoro-benzoico como um sólido laranja (seco a 35 °C *in vacuo*). Et_3N (1,22 mL, 8,8 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido 3-clorossulfonil-5-fluoro-benzoico (525 mg, 2,2 mmol) em CH_2Cl_2 seco (10 mL). Isopropilamina (198 μL , 2,42 mmol) foi depois adicionada gota a gota à temperatura ambiente à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reacional marrom foi diluída com CH_2Cl_2 e água. HCl

a 1 N foi adicionado até pH 2. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada, e evaporada resultando em ácido 3-fluoro-5-(isopropilsulfamoíl)benzoico como um sólido laranja, que foi usado sem purificação adicional. HATU (356,7 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-fluoro-5-(isopropilsulfamoíl)benzoico em bruto (190 mg), 4-fluoro-3-metilanilina (78,3 mg, 0,625 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (326,8 μL , 1,88 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com HCl a 0,5 N, filtrada em Extrelut NT3 e evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Grave Resolv 12 g, eluente: CH_2Cl_2 :MeOH 100:0 \rightarrow 95:5) resultando no composto 240 (136 mg) como um sólido branco, seco a 50 °C *in vacuo*.

[000456] Método G, Rt: 1,87 min. m/z: 366,9 (M-H)⁻ Massa exata: 368,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H) 3,30-3,39 (m, 1H), 7,16 (t, J=9,3 Hz, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=7,1, 2,4 Hz, 1H) 7,83 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 8,08 (dt, J=9,3, 1,7 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

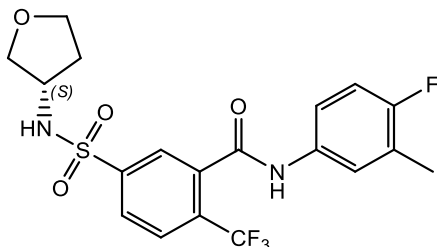
Composto **241**



[000457] O composto **241** foi preparado similarmente como descrito para o composto **240** usando tosilato de (S)-3-aminotetra-hidrofurano em vez de isopropilamina. Método G, Rt: 1,70 min. m/z: 394,9 (M-H)⁻ Massa exata: 396,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 1,93 (dq, J=12,8, 7,4 Hz, 1 H) 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H) 3,37 (dd, J=9,0, 4,2 Hz, 1 H) 3,55 - 3,75 (m, 3 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 7,16

(t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=7,3, 2,6 Hz, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H).

Composto **242**



[000458] O composto **237** (400 mg, 0,87 mmol) foi dissolvido em uma mistura de DMF (2,5 mL) e N-metilpirrolidina (0,12 mL) contendo Iodeto de Cobre (I) (45,43 mg, 0,24 mmol) e éster de metila do ácido 2,2-difluoro-2-fluorossulfonila (0,21 g, 1,09 mmol).

[000459] A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Uma quantidade extra de éster de metila do ácido 2,2-difluoro-2-fluorossulfonila (0,21 g, 1,09 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 60 °C durante 1 hora. A mistura foi agitada a 60°C durante 18 horas. Solução saturada de cloreto de amônio (10 mL) foi adicionada à mistura reacional. Depois, isto foi extraído usando EtOAc (3 x 15 mL). Os extratos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo obtido foi purificado usando cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente da eluição: acetato de etila: heptano de 0 a 100 %). Todas as frações desejadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida e depois secas a 50 °C em um forno de vácuo durante a noite originando o composto **242** (314 mg) como um pó branco. Método G, Rt: 1,73 min. m/z: 445,0 (M-H)⁻ Massa exata: 446,1.

Exemplos Biológicos - atividade anti-HBV de compostos da Fórmula (I)

[000460] A atividade anti-HBV foi medida usando uma linha celular transfectada estável, HepG2.2.15. Se descreveu que esta linha celular

secreta níveis elevados relativamente consistentes de partículas de virion do HBV, que se mostrou que causam infecção aguda e crônica e doença em chimpanzés.

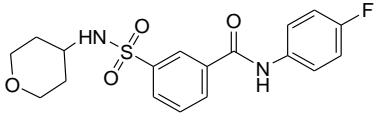
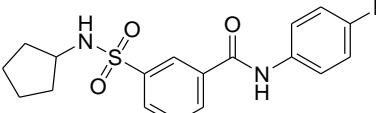
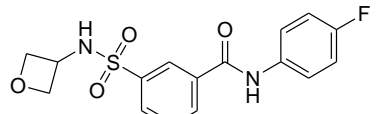
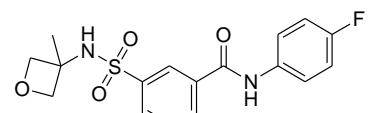
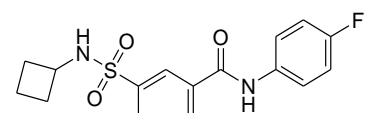
[000461] Para o antiviral, as células de ensaio foram tratadas duas vezes durante três dias com composto diluído em série em placas de 96 poços em duplicado. Após 6 dias de tratamento, a atividade antiviral foi determinada por quantificação de DNA do HBV purificado a partir de virions secretados usando PCR em tempo real e um conjunto de iniciadores e sonda específicos quanto ao HBV.

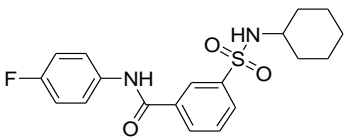
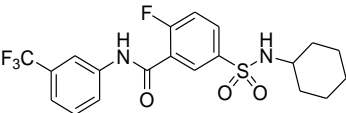
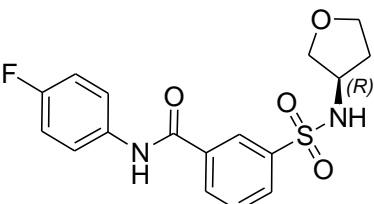
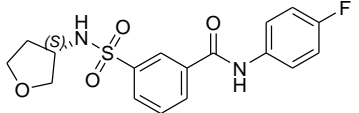
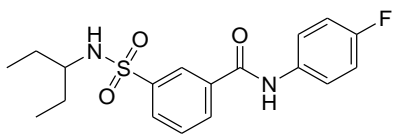
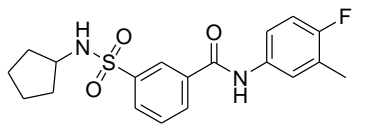
[000462] A citotoxicidade dos compostos foi testada em células HepG2 usando CellTiter-Blue, com o mesmo período de incubação e gama de doses como no ensaio de HepG2.2.15.

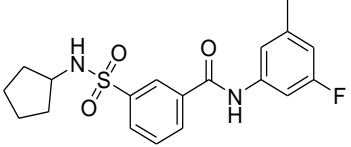
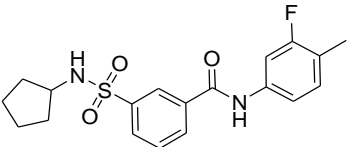
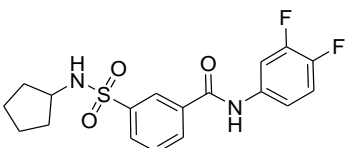
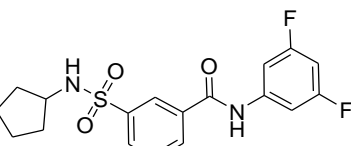
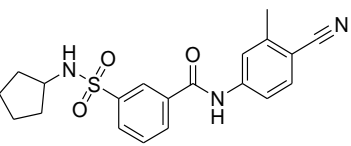
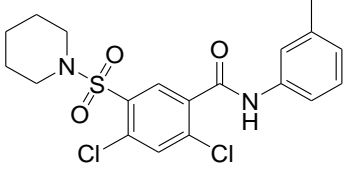
[000463] A atividade anti-HBV foi também medida usando a linha celular HepG2.117, uma linha celular produzindo HBV indutivelmente, estável, que replica o HBV na ausência de doxiciclina (sistema Tet-off). Para o ensaio antiviral, a replicação do HBV foi induzida, seguida por um tratamento com composto diluído em série em placas de 96 poços em duplicado. Após 3 dias de tratamento, a atividade antiviral foi determinada por quantificação de DNA do HBV intracelular usando PCR em tempo real e um conjunto de iniciadores e sonda específicos quanto ao HBV.

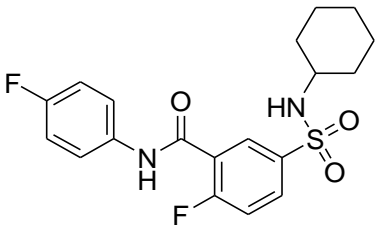
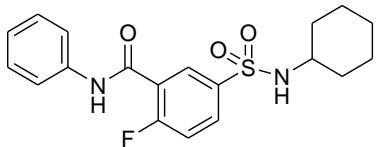
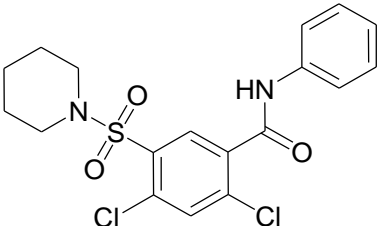
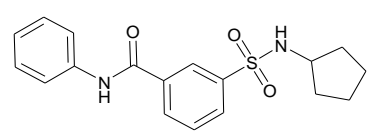
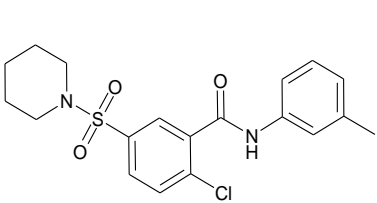
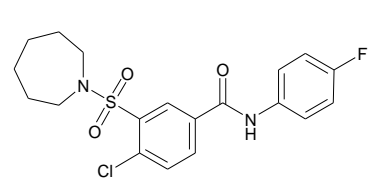
[000464] A citotoxicidade dos compostos foi testada usando células HepG2, incubadas durante 4 dias na presença de compostos. A viabilidade das células foi avaliada usando um ensaio de Resazurina. Os resultados são exibidos na Tabela 1.

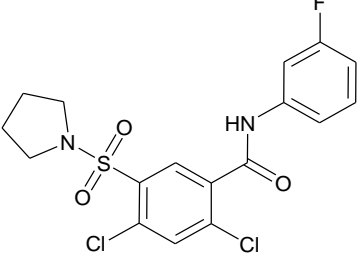
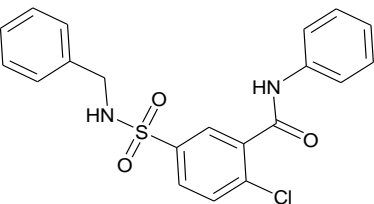
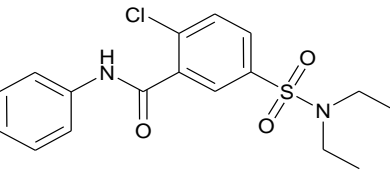
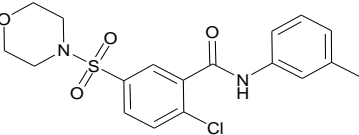
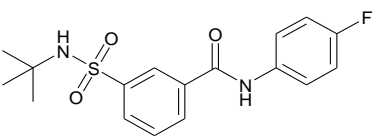
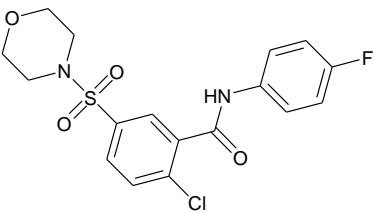
Tabela 1.

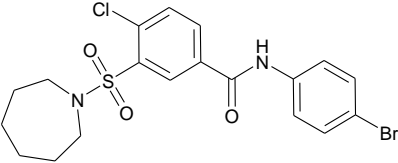
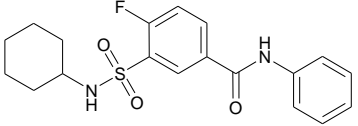
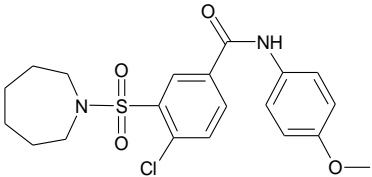
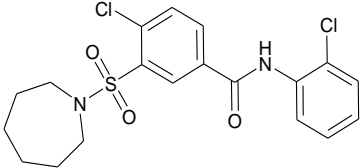
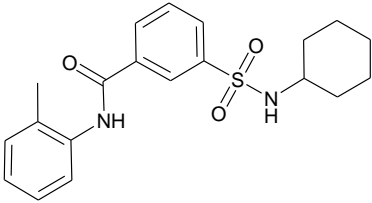
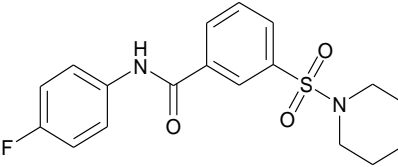
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μ M)	HepG2 6 dias CC50 (μ M)	HepG2 117 EC50 (μ M)	HepG2 4 dias CC50 (μ M)
	1	0,93		1,67	>100
	2	0,47		0,56	32,7
	3	2,10		3,05	>100
	4	0,96		0,93	>100
	5	0,83		0,90	57,7

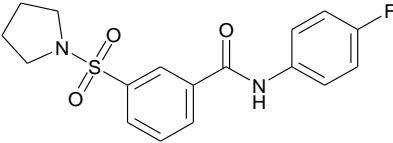
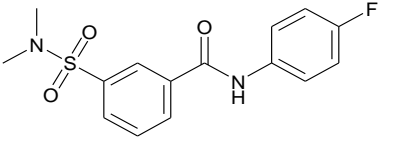
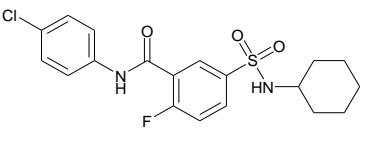
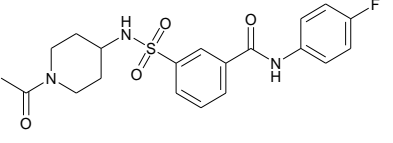
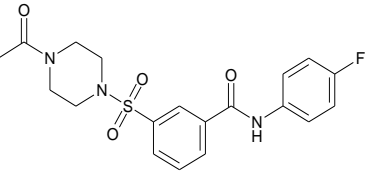
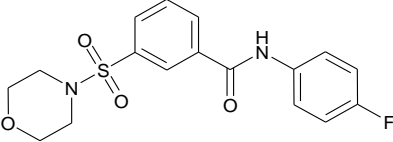
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	6			0,58	>25
	7	0,66	-	0,56	11,4
	8	1,18		2,03	>100
	9	0,54		1,36	>100
	10	0,75		3,63	40,3
	11	0,10		0,42	19,6

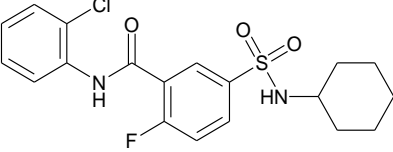
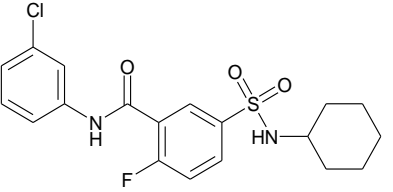
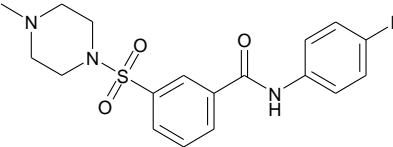
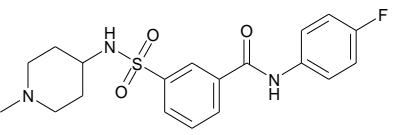
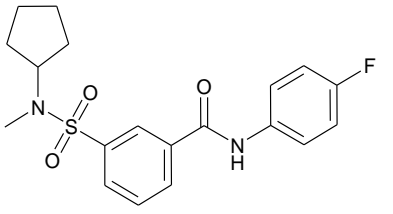
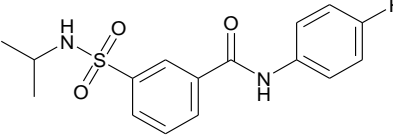
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	12	0,11		1,51	13,3
	13	1,99		15,31	13,8
	14	0,09		0,36	11,7
	15	0,28		0,78	10,1
	16	1,21		2,8	10,3
	17	0,56		2,65	>100

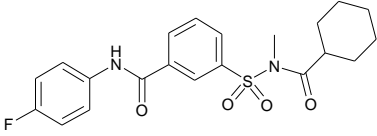
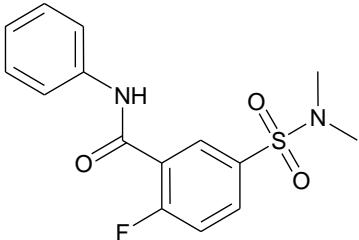
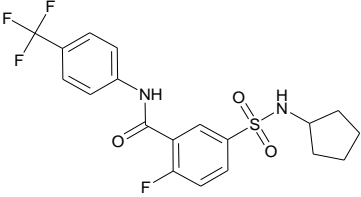
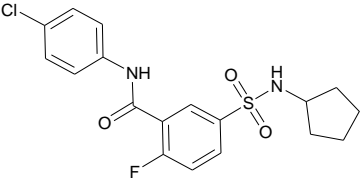
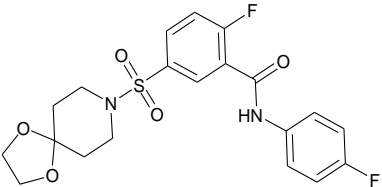
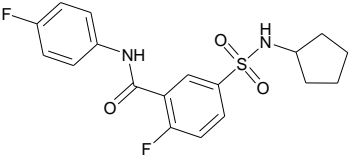
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	18	0,78	51,6	1,30	>50
	19	0,66	42,5	0,60	>25
	20	0,50	>25	1,00	79,6
	21	0,60	27,2	0,76	41,1
	22	0,52	>25		
	23	0,66	17,0	1,30	19,6

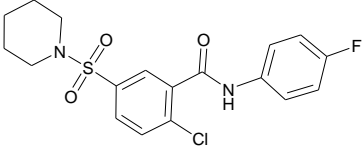
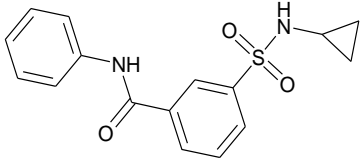
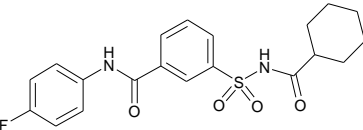
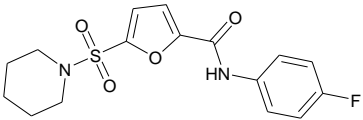
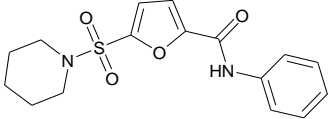
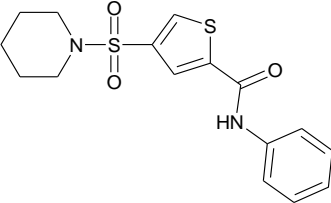
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μ M)	HepG2 6 dias CC50 (μ M)	HepG2 117 EC50 (μ M)	HepG2 4 dias CC50 (μ M)
	24	0,79	>25		
	25	0,80	>25	1,02	>6,25
	26	1,04	>25		
	27	1,13	>25		
	28	1,24		2,28	52,5
	29	1,39	>25		

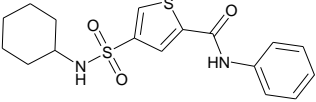
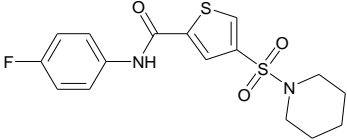
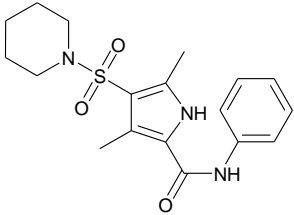
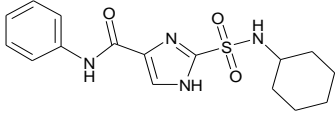
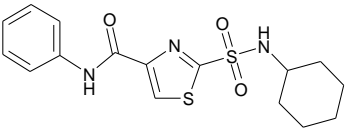
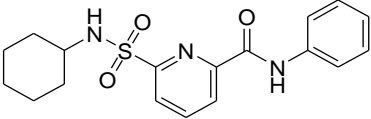
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	30	1,67	>25		
	31	2,23	16,4		
	32	2,59	9,9	4,58	>25
	33	3,56	>25		
	34	4,18	>25		
	35	4,50		2,70	70,4

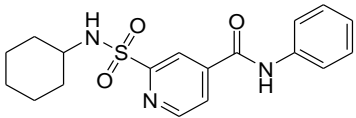
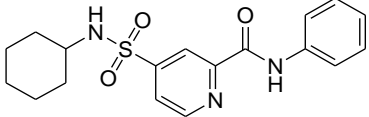
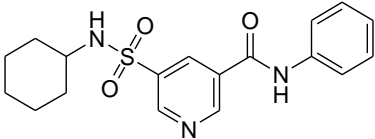
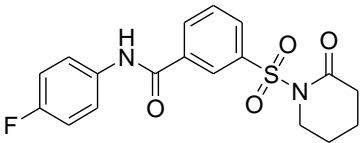
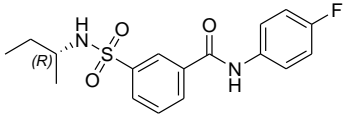
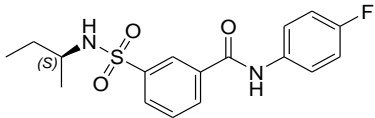
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	36	4,53		3,03	97,0
	37	5,02		2,99	>100
	38	<6,25	18,4	15,54	22,10
	39	6,77		4,68	>100
	40	7,10		6,29	>100
	41	8,49	-	10,95	>100

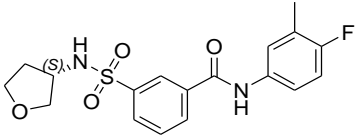
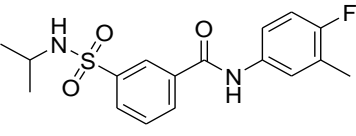
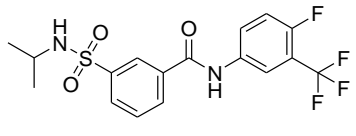
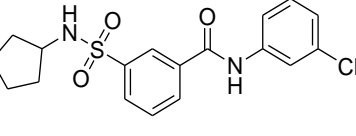
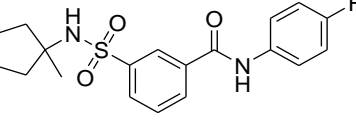
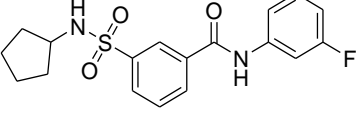
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	42	11,64	37,2	>25	
	43	15,13	36,3	>25	>25
	44	26,49		11,08	>100
	45	59,33		16,03	>100
	46	2,61		11,09	23,8
	47	0,74		0,96	57,5

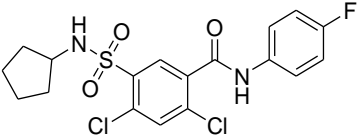
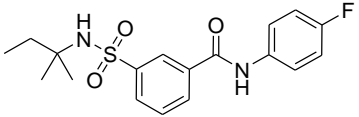
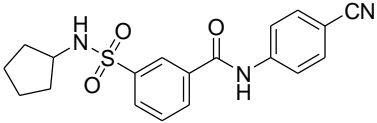
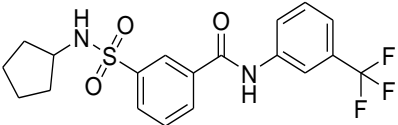
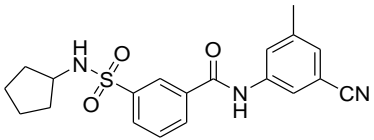
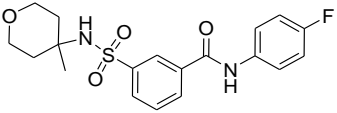
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	48	2,92		1,88	97,2
	49	13,4		9,15	>100
	50	45,9		15,80	11,3
	51	3,98		9,44	20,8
	52	1,94		2,44	>50
	53	0,36		0,44	>50

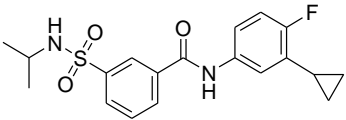
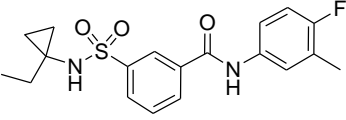
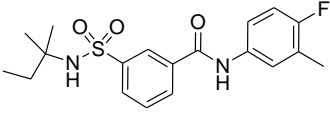
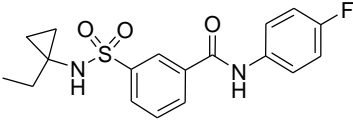
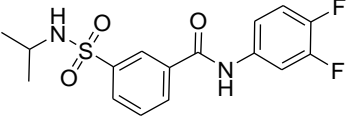
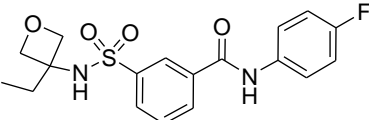
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	54	1,63		1,55	>50
	55	3,06		3,26	>100
	56	1,64		5,45	>100
	57	15,53		12,74	52,1
	58	14,62		19,94	62,5
	59	12,79		19,27	46,7

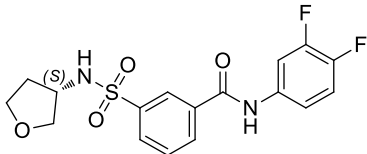
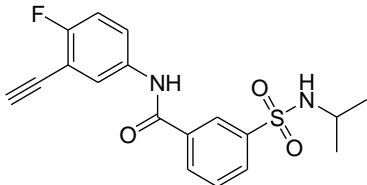
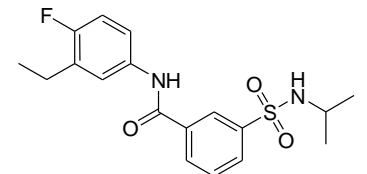
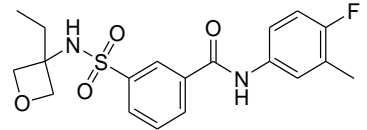
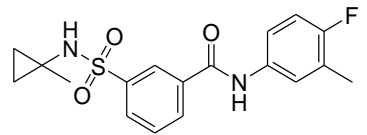
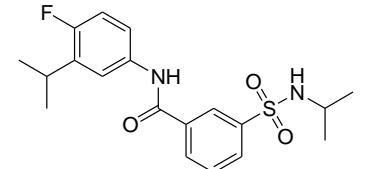
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	60	0,85		0,67	29,1
	61	7,07		15,44	35,7
	62	7,06		10,07	>50
	63	9,94		21,12	>100
	64			7,83	>25
	65	10,76		>25	35,3

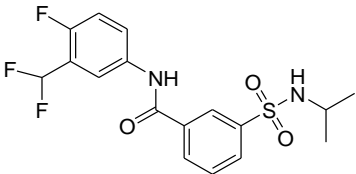
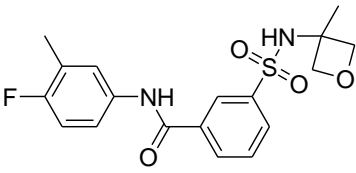
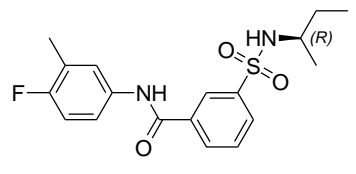
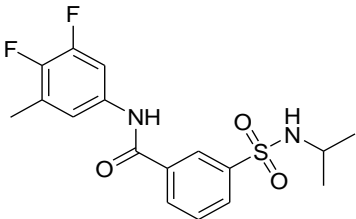
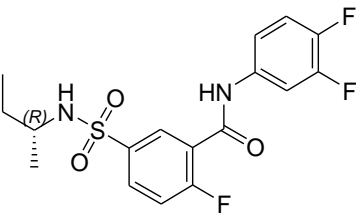
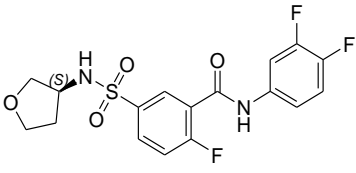
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	66	4,27		14,49	>100
	67	11,10		18,55	>100
	68	18,60		>25	68,0
	69	3,90		10,38	>25
	70	0,34		0,89	>25
	71	0,75		8,63	>25

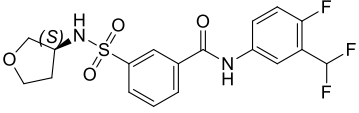
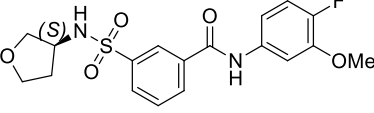
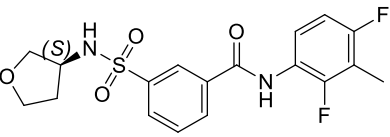
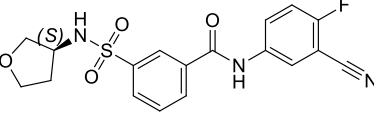
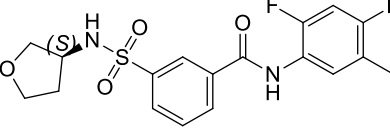
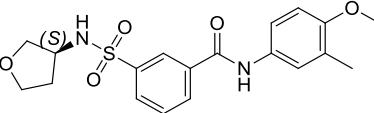
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	72	0,12		0,37	>25
	73	0,073		0,15	>25
	74	0,64		0,53	>25
	75	0,39		0,82	>25
	76	0,72		2,5	>25
	77	0,27		0,43	>25

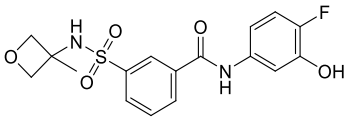
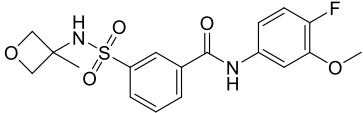
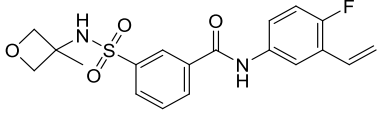
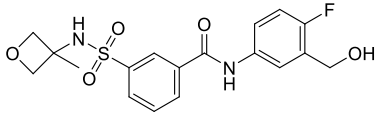
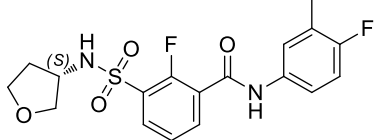
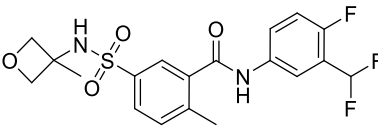
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	78	0,90		0,65	>25
	79	0,96		1,69	>25
	80	8,4		17,9	>25
	81	0,24		0,81	15,3
	82	1,20		3,13	>25
	83	1,04		1,23	>25

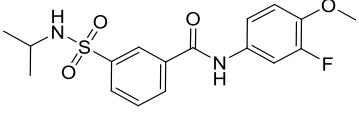
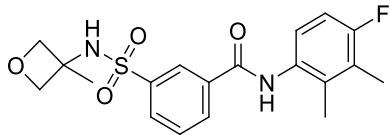
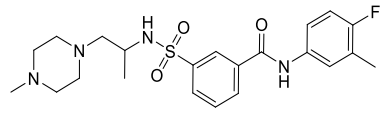
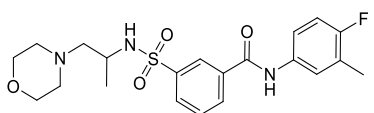
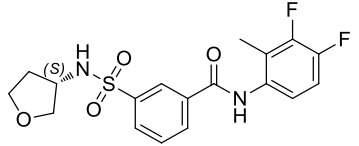
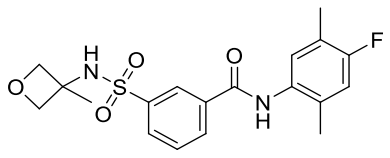
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	84	0,32		0,91	>25
	85	0,05		0,38	>25
	86	0,14		0,11	>25
	87	0,41		0,89	>25
	88	0,21		0,40	>25
	89	0,54		0,72	>25

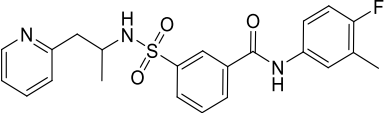
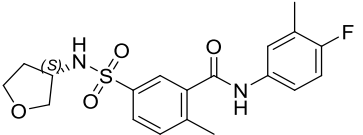
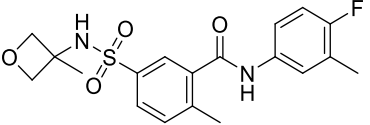
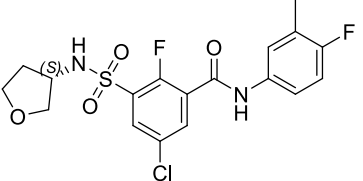
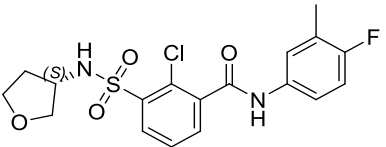
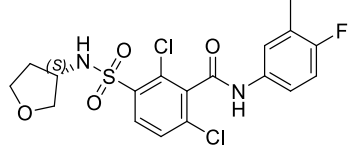
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	90	0,38		0,51	>25
	91	0,53		0,77	>25
	92	0,31		2,59	>25
	93	0,07		0,22	>25
	94	0,15		0,23	>25
	95	1,4		2,79	>25

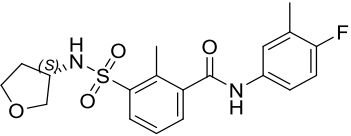
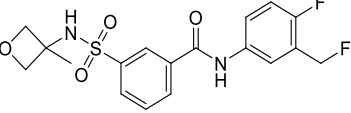
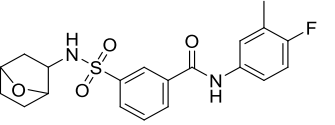
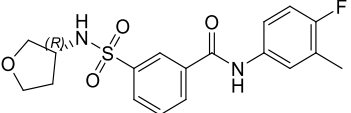
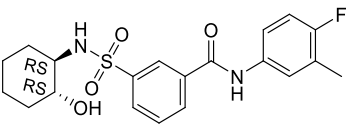
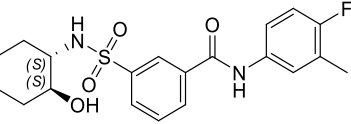
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	96	0,10		0,29	>25
	97	0,12		0,37	>25
	98	0,10		0,31	>25
	99	0,09		0,46	>25
	100	0,13		0,43	>25
	101	0,43		1,51	>25

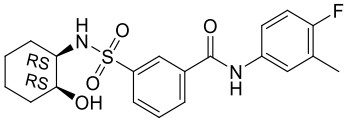
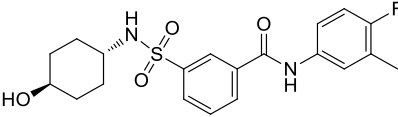
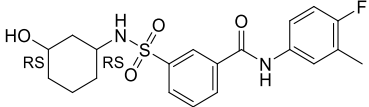
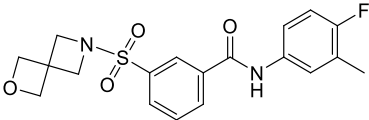
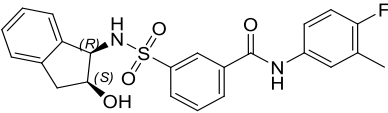
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μ M)	HepG2 6 dias CC50 (μ M)	HepG2 117 EC50 (μ M)	HepG2 4 dias CC50 (μ M)
	102	0,18		0,33	>25
	103	2,33		2,66	>25
	104	0,29		0,78	>25
	105	0,81		0,98	>25
	106	2,22		3,30	>25
	107	7,82		13,82	>25

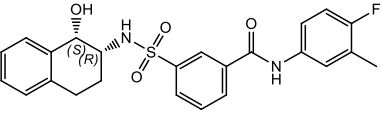
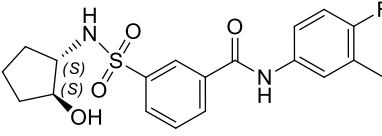
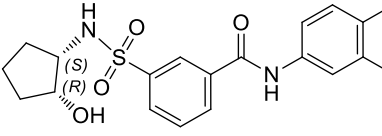
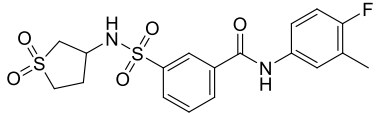
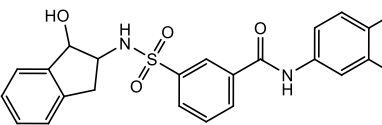
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	108	7,20		9,27	>25
	109	1,23		2,53	>25
	110	0,66		0,85	>25
	111	4,48		1,48	>25
	112	0,03		0,14	>25
	113	0,15		0,18	>25

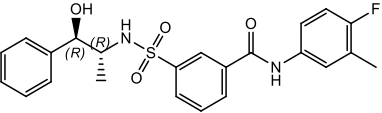
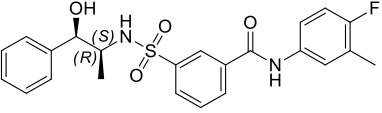
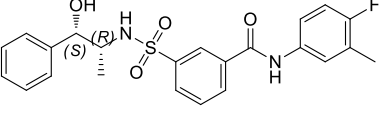
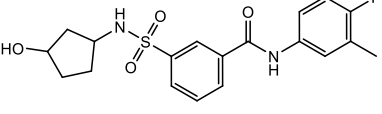
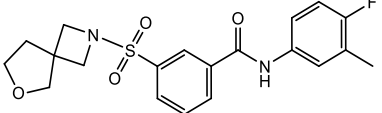
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	114	1,35		3,15	>25
	115	2,74		1,65	>25
	116	1,94		0,90	>25
	117	0,88		0,50	>25
	118	3,63		1,91	>25
	119	3,06		1,91	>25

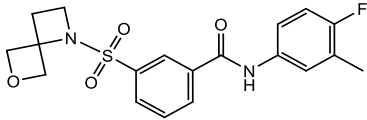
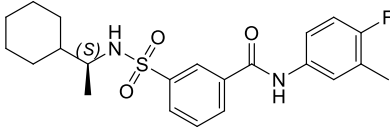
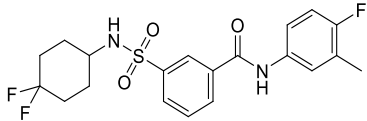
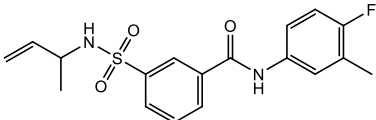
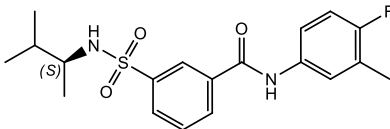
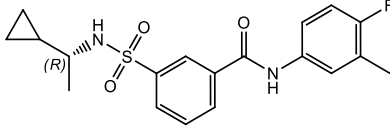
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	120	0,53		0,51	>25
	121	0,16		0,13	>25
	122	0,13		0,18	>25
	123	0,15		0,3	>25
	124	0,33		0,68	>25
	125	1,44		1,15	>25

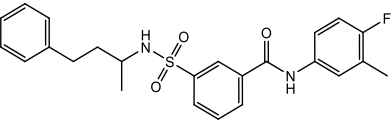
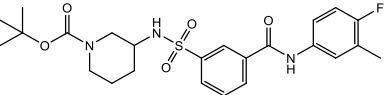
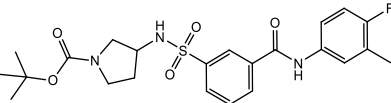
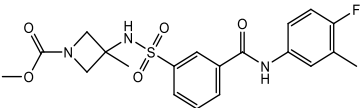
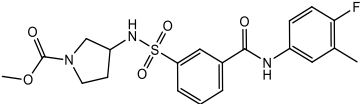
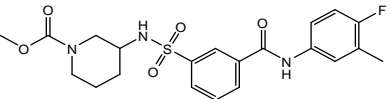
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	126	1,38		0,89	>25
	127	0,23		0,58	>25
	128	0,23		0,54	>25
	129	0,35		0,78	>25
	130	0,88		1,03	>25
	131	2,63		1,74	>25

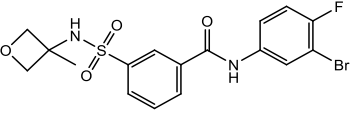
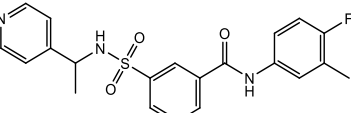
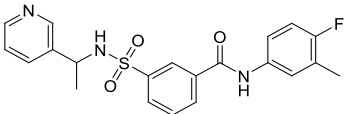
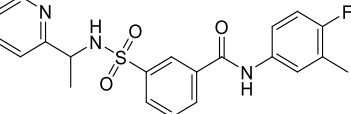
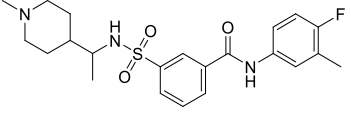
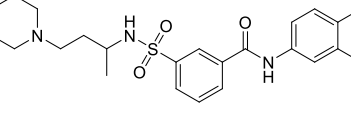
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	132	0,59		0,73	>25
	133	0,60		1,69	>25
	134	0,18		0,57	>25
	134a	0,66		0,72	
	134b	0,57		0,20	
	134c	0,49		0,38	
	134d	0,25		1,22	
	135	0,56		0,36	>25
	136	0,47		0,81	>25

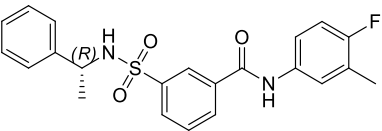
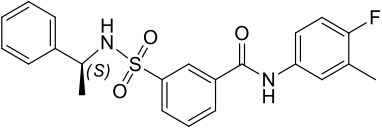
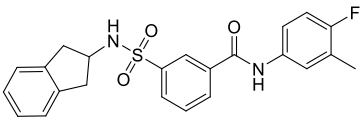
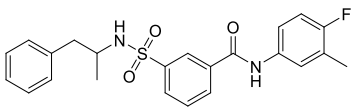
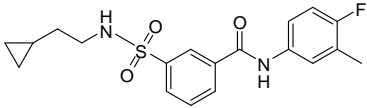
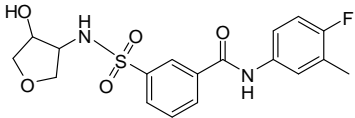
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	137	0,66		0,92	23,7
	138	1,28		2,27	>25
	139	1,00		1,75	>25
	140	1,10		1,12	>25
	141	0,36		0,60	>25
	141a	0,70		1,65	>25
	141b	0,27		0,23	>25
	141c	0,17		0,29	>25
	141d	0,56		1,14	>25

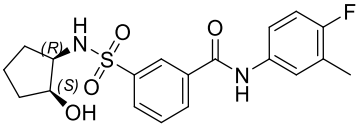
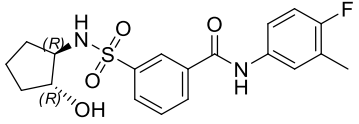
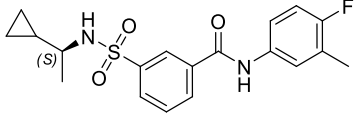
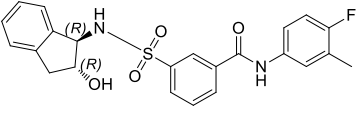
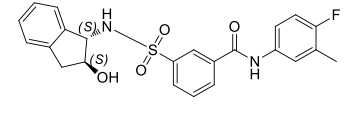
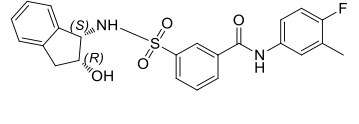
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	142	0,14		0,56	>25
	143	0,91		2,66	>25
	144	0,13		0,24	>25
	145	0,22		0,27	>25
	145a	0,14		0,21	>25
	145b	0,44		0,58	>25
	145c	0,34		0,34	>25
	145d	0,40		0,64	>25
	146	0,45		0,42	>25

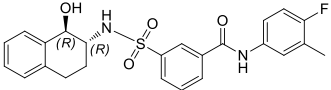
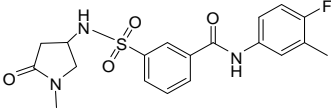
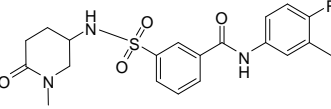
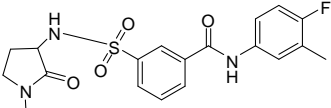
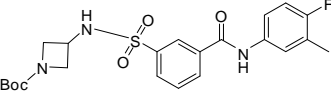
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	147	0,26		0,15	>25
	148	0,90		3,11	18,2
	149	0,22		0,73	20,8
	150	0,10		0,73	>25
	151	0,66		2,74	>25
	152	<0,1		0,57	>25

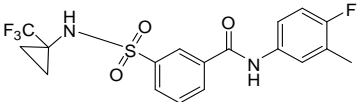
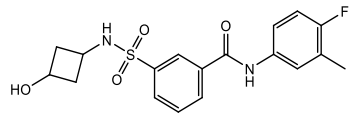
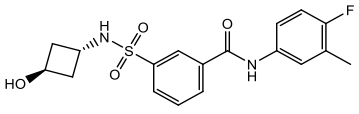
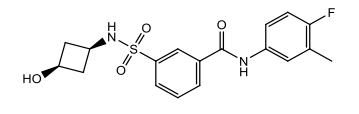
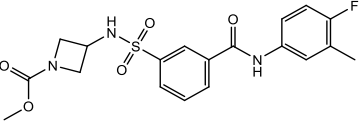
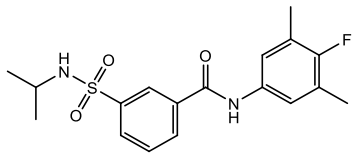
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	153	0,22		0,25	>25
	155	0,36		0,81	>25
	156	0,19		0,21	>25
	157	0,13		0,23	>25
	158	0,15		0,50	>25
	159	0,15		0,30	>25
	159a	0,17		0,86	

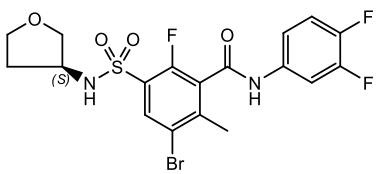
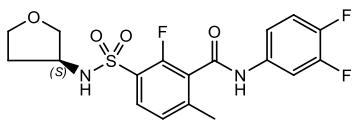
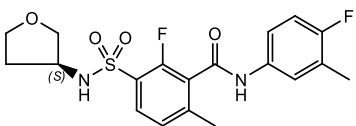
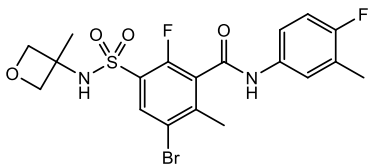
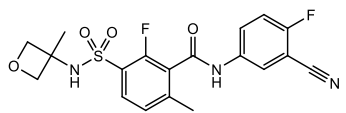
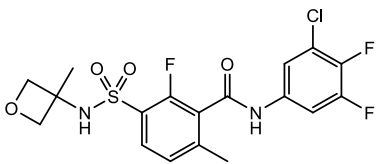
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	159b	0,16		0,23	
	160	0,20		0,69	>25
	161	0,20		0,35	>25
	162	0,17		1,26	>25
	163	0,53		8,53	>25
	164	3,71		0,97	>25
	165	0,71		0,36	>25

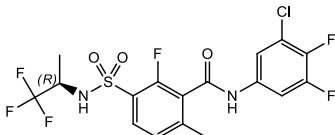
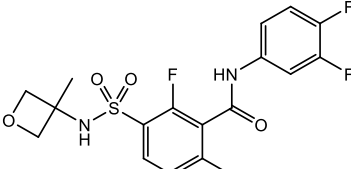
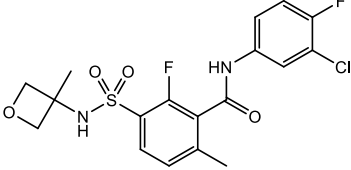
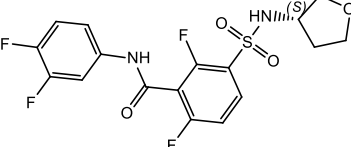
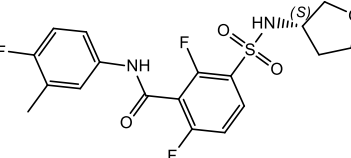
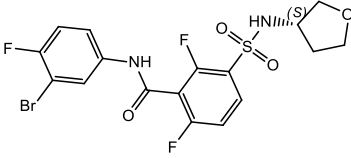
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	166	0,19		2,39	14,6
	167	0,62		9,84	>25
	168	0,27		0,37	11,8
	169	0,24		1,41	14,9
	170	0,26		0,45	>25
	171	0,79		4,39	>25

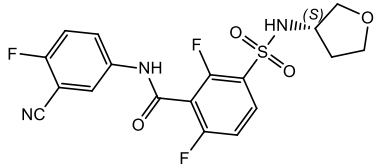
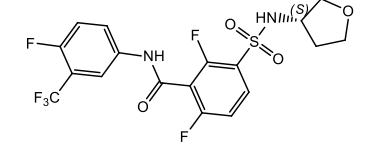
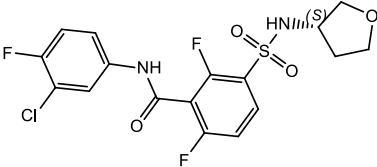
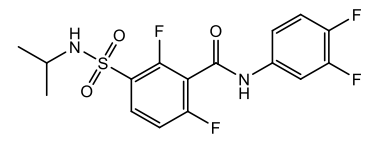
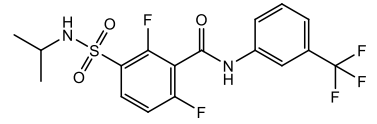
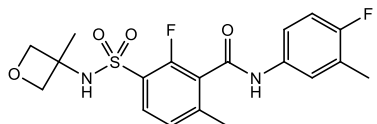
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	172	0,26		0,61	>25
	173	0,37		0,36	>25
	174	0,47		2,84	>25
	175	0,23		0,15	>25
	176	0,62		0,56	>25
	177	0,77		0,72	>25

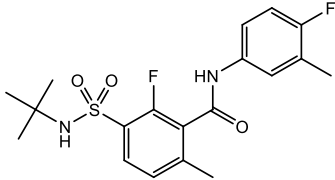
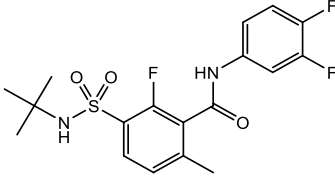
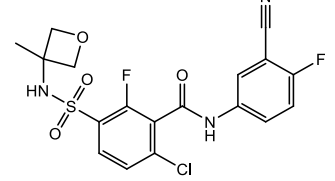
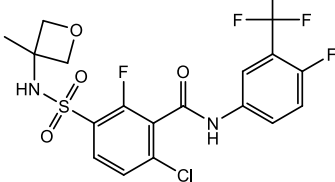
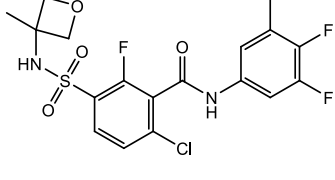
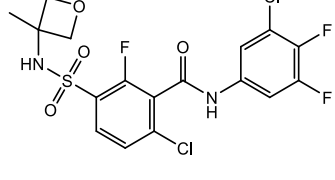
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	178	0,75		2,54	>25
	179	0,21		0,44	>25
	179a	0,38		0,25	>25
	179b	1,11		1,84	>25
	180	0,76		1,30	>25
	181	2,59		2,04	>25
	182	0,31		0,88	>25

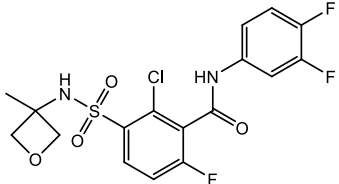
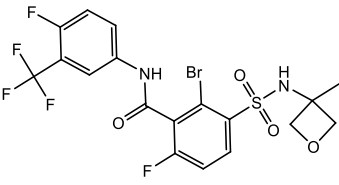
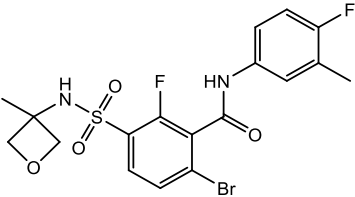
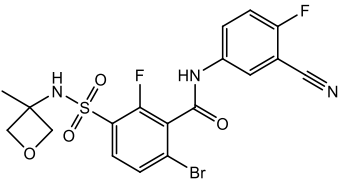
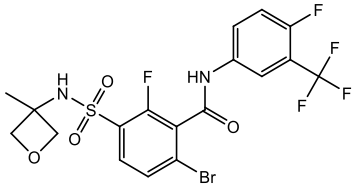
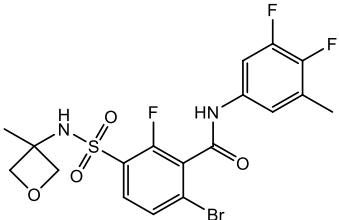
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	183	0,08		0,84	>25
	184	0,15		0,40	>25
	184a	0,31		0,77	>25
	184b	0,30		0,33	>25
	185	0,22		0,62	>25
	186	0,20		1,34	>25

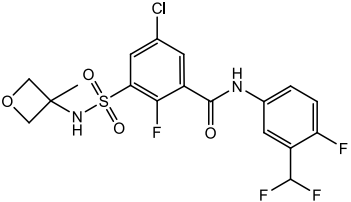
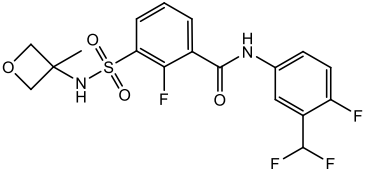
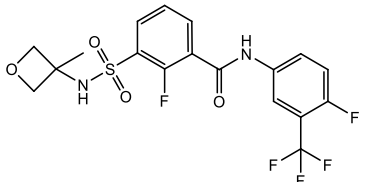
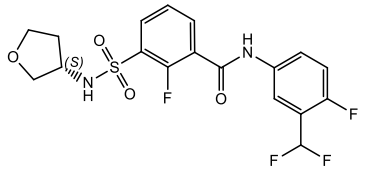
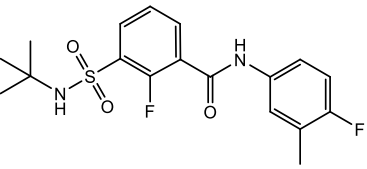
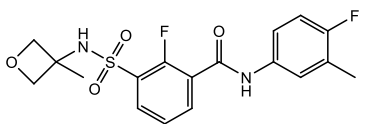
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	187			0,95	>25
	188			0,24	>25
	189			0,35	>25
	190			0,27	>25
	191	0,33		0,36	>25
	192			0,19	>25

ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	193			0,10	13,5
	194	0,38		0,31	>25
	195	0,27		0,18	>25
	196	0,13		0,07	>25
	197			0,09	>25
	198			0,15	>25

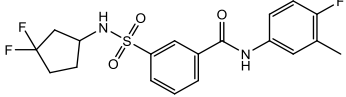
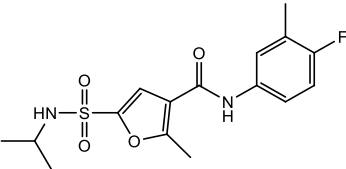
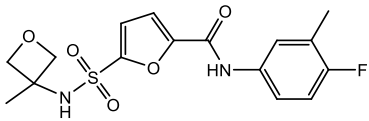
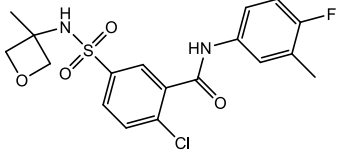
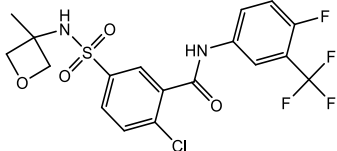
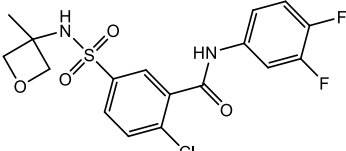
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	199			0,43	>25
	200			0,45	>25
	201	0,06		0,06	>25
	202			0,11	>25
	203			0,24	16,7
	204			0,09	>25

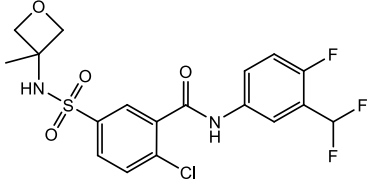
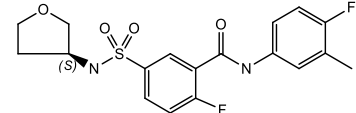
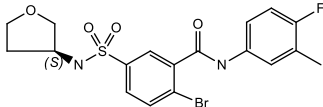
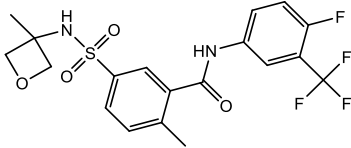
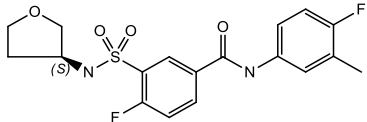
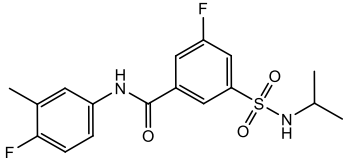
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	205			0,35	>25
	206			0,64	>25
	207			>1	>25
	208			>1	>25
	209			0,15	>25
	210			0,46	>25

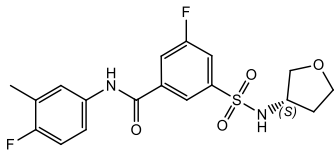
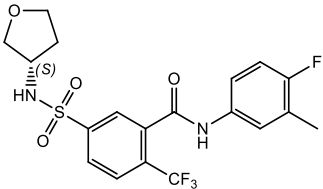
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	211			0,65	>25
	212			7,3	>25
	213			0,28	>25
	214			>1	>25
	215			>1	>25
	216			0,29	>25

ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	217	0,20		0,60	>25
	218	0,12		0,10	>25
	219			0,46	>25
	220	0,11		0,09	>25
	221			0,13	>25
	222	0,05		0,10	>25

ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	223			0,21	>25
	224	0,16		0,76	>25
	225	0,09		1,34	>25
	226	0,27		1,9	>25
	227	0,16		0,71	>25
	228	0,17		1,19	>25

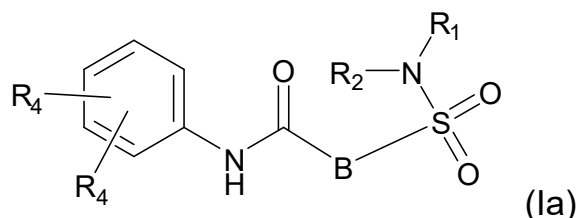
ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (µM)	HepG2 6 dias CC50 (µM)	HepG2 117 EC50 (µM)	HepG2 4 dias CC50 (µM)
	229	0,20		0,49	>25
	230	0,73		1,52	>25
	231	0,21		0,32	>25
	232			0,31	>25
	233	>1		>1	>25
	234	0,72		0,34	>25

ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	235	0,83		0,33	>25
	236	0,48		1,58	>25
	237	0,43		0,13	>25
	238	0,61		0,50	>25
	239	0,48		0,53	>25
	240	0,40		2,86	>25

ESTRUTURA	Co. No.	HepG2 2,15 EC50 (μM)	HepG2 6 dias CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 dias CC50 (μM)
	241	0,38		1,79	>25
	242	1,91		1,80	>25

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ia)



em que:

B representa um anel aromático de 6 membros monocíclico contendo um heteroátomo, que é N, estando tal anel aromático de 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

R₁ representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃;

R₂ representa alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₃-R₅, benzila, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel carbocíclico saturado de 3-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel carbocíclico saturado de 3-7 membros ou alquila C₁-C₆ substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

ou R₁ R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam uma fração decil 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] ou um anel carbocíclico saturado com 5-7 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel carbocíclico saturado de 5-7 membros substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo

consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

Cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel carbocíclico saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N;

R₅ representa alquila C₁-C₆, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um anel carbocíclico saturado de 3-7 membros contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel carbocíclico saturado de 3-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₂ representa um anel carbocíclico saturado de 3-7 membros, contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel carbocíclico saturado de 3-7 membros substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

ou R₁ R₂, em conjunto com o Nitrogênio ao qual estão anexados, formam um anel carbocíclico saturado com 5-7 membros, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, estando tal anel carbocíclico saturado de 5-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um

independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R₂ representa um anel carbocíclico saturado de 4-7 membros contendo carbono e um ou mais átomos de oxigênio, estando tal anel carbocíclico saturado de 4-7 membros substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

4. Composto de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que B representa um anel aromático monocíclico de 6 membros contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O, S e N, tal anel aromático de 6 membros sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila C₁-C₃, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

5. Composto da Fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que

R₂ representa alquila C₁-C₃-R₆ ou um anel carbocíclico saturado de 4-7 membros consistindo em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel carbocíclico saturado de 4-7 membros substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃;

cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄oxi, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ ou um

anel carbocíclico saturado de 3-5 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O e N; e

R₆ representa um anel carbocíclico saturado de 4-7 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em O ou S, estando tal anel carbocíclico saturado de 4-7 membros opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila C₁-C₄oxi, oxo, C(=O)-alquila C₁-C₃, alquila C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₄ representa Flúor, alquila C₁-C₃ ou ciclopropila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que um R₄ na posição *para* representa flúor e o outro R₄ na posição *meta* representa metila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R₁ e R₂, juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma fração decil 1,4-dioxa-8 azaspiro[4.5] ou um anel carbocíclico saturado de 5-7 membros, contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em S e N, sendo que esse anel carbocíclico saturado de 5-7 membros é substituído por um ou mais substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo constituído por halo, C₁-C₄alquiloxi, oxo, C(=O)-C₁-C₃alquil, C₁-C₄alquil, OH, CN, CFH₂, CF₂H e CF₃.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de uma infecção pelo HBV em um mamífero.