

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 231/14 (2015.01) **C07D 233/90** (2015.01)
C07D 249/06 (2015.01) **C07D 261/18** (2015.01)
C07D 403/12 (2015.01) **C07D 413/12** (2015.01)
C07D 417/12 (2015.01) **C07D 207/327** (2015.01)
A61P 31/16 (2015.01)

(22) Data de pedido: **2011.09.06**

(30) Prioridade(s): **2010.09.08 US 380728 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.07.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.12.31**
063/2015

(73) Titular(es):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 08543

US

(72) Inventor(es):

CHRISTOPHER W. CIANCI
SAMUEL GERRITZ
GUO LI
BRADLEY C. PEARCE
ANNAPURNA PENDRI

US

US

US

US

US

(74) Mandatário:

JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA
RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **NOVOS ANÁLOGOS DE PIPERAZINA COMO ANTIVIRAIS DE INFLUENZA DE AMPLO ESPECTRO**

(57) Resumo:

UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) É ESTABELECIDO, INCLUINDO SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, EM QUE HET É UM HETEROCICLO COM 5 OU 6 MEMBROS COM δ N, -O OU δ S ADJACENTES AO SUBSTITUINTE δ AR OU ADJACENTES AO PONTO DE LIGAÇÃO DO SUBSTITUINTE δ AR; AR É ARILO OU HETEROARILO; R É δ CH₃, -CH₂F OU δ CH=CH₂; W É δ NO₂, -CL, .BR, -CHO, -CH=CH₂, OU δ CN; X É δ CL, -CH₃, OU δ CN; Y É δ CH OU δ N; E Z É C1-C6 ALQUILO, C3-C6 CICLOALQUILO, ARILO SUBSTITUÍDO, HETEROARILO SUBSTITUÍDO, OR₁ OU NHR₁, EM QUE R₁ É SELECIONADO A PARTIR DO GRUPO DE H, ARILO, HETEROARILO, C1-C6 ALQUILO E C3-C6 CICLOALQUILO. ESTE COMPOSTO É ÚTIL EM COMPOSIÇÕES PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO VÍRUS INFLUENZA.

DESCRIÇÃO

NOVOS ANÁLOGOS DE PIPERAZINA COMO ANTIVIRAIS DE INFLUENZA DE AMPLO ESPECTRO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos úteis para a profilaxia e tratamento do vírus influenza, e a composições e formulações contendo estes compostos. A invenção também se refere à prevenção e tratamento da infecção por influenza utilizando os compostos mencionados no presente documento.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O vírus influenza é um agente causador significativo de infecções do trato respiratório inferior agudas em humanos. Ele transmite-se facilmente, resultando em epidemias anuais que se podem manifestar em doença grave e morte para populações de risco elevado. Ele é um dos vírus de ARN da família *Orthomyxoviridae* que afeta aves e mamíferos, e é responsável pela doença comumente referida como a "gripe". Os sintomas mais comuns da gripe são calafrios, febre, garganta inflamada, dores musculares, enxaqueca severa, tosse, fraqueza/fadiga e desconforto geral. Garganta inflamada, febre e tosse são os sintomas mais frequentes. Em casos mais sérios, a influenza causa pneumonia, que pode ser fatal, particularmente para os jovens e os idosos. Embora ela seja frequentemente confundida com outras doenças tipo influenza, especialmente o resfriado comum, a influenza é uma doença mais severa do que o resfriado comum e é causada por um tipo diferente de vírus. A influenza pode produzir náusea e vômito, particularmente em crianças, porém estes sintomas são mais comuns na gastroenterite não relacionada, que é às vezes chamada "gripe estomacal" ou "gripe de 24 horas".

Tipicamente, o vírus influenza é transmitido através do ar por tosses ou espirros, criando aerossóis que contêm o vírus. A influenza pode também ser transmitida por contacto direto com excrementos ou secreções nasais de aves, ou através do contacto com superfícies contaminadas. Tem sido suposto que os aerossóis aerotransportados causam a maioria das infeções, no entanto que meio de transmissão é o mais importante, não é absolutamente claro.

A influenza continua a ser uma ameaça constante, visto que novas variantes surgem sazonalmente. As epidemias anuais levam a um prejuízo económico através da perda de produtividade de força de trabalho, ao mesmo tempo que sobrecarregam os recursos dos serviços de saúde. Adicionalmente, o vírus influenza é responsável por grandes pandemias

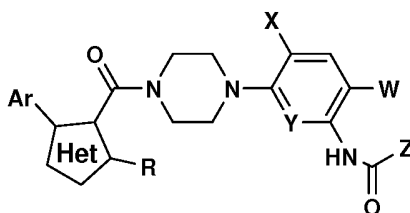
a cada 10 a 50 anos. Em 2009, uma nova reclassificação tripla de H1N1 de influenza suína surgiu na América do Norte e atingiu uma proporção pandémica (Zimmer e Burke, 2009). A capacidade do vírus influenza para se mutar (deriva antigénica), bem como para se recombinar com outros vírus influenza de diferentes espécies mamíferas (deslocamento antigénico), são mecanismos que causam uma variação epidémica sazonal e insurgência de vírus pandémicos, respetivamente (Chen e Deng, 2009). Além disso, a resistência aos agentes anti-influenza disponíveis é crescente. A maioria dos isolados de H3N2 e H1N1 2009 são resistentes aos inibidores de canal de adamantano M2 (Deyde *et al.*, 2009). Além disso, H1N1 2008 mostrou resistência ao inibidor de neuraminidase Tamiflu (Oseltamivir), o padrão de tratamento (Moscona, 2009). Nenhuma classe mostrou ser eficaz contra o vírus aviário H5N1 altamente patogénico (Soepandi, 2010).

Múltiplos novos agentes terapêuticos e profiláticos contra o vírus influenza são, portanto, atualmente necessários na técnica. São também necessárias novas

composições e formulações contendo estes agentes, bem como novos métodos para prevenção e tratamento de influenza utilizando estes agentes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção, numa primeira forma de realização, forneceu um composto de Fórmula I, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo:



(I)

em que Het é um heterociclo de 5 a 6 membros com -N, -O, ou -S adjacente ao substituinte -Ar ou adjacente ao ponto de ligação do substituinte - Ar;

Ar é arilo ou heteroarilo;

R é -CH₃, -CH₂F, ou -CH=CH₂;

W é -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, ou -CN;

X é -Cl, -CH₃, ou -CN;

Y é -CH ou -N; e

Z é C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo substituído, heteroarilo substituído, OR¹, ou NHR¹, em que R¹ é selecionado do grupo de H, arilo, heteroarilo, C₁-C₆ alquilo e C₃-C₆ cicloalquilo.

Também é fornecida como parte da invenção uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz antiviral de um ou mais dos compostos de Fórmula I, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, juntamente com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, também é fornecido um composto de Fórmula I incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis para utilização num método

para tratar um mamífero infetado com o vírus influenza.

Métodos para fabricar os compostos de Fórmula I são também fornecidos no presente documento.

A invenção está direcionada a estas e outras finalidades importantes, descritas posteriormente no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

Visto que os compostos da presente invenção podem possuir centros assimétricos e, portanto ocorrem como misturas de diastereómeros e enantiómeros, a presente invenção inclui as formas diastereoisoméricas e enantioméricas individuais dos compostos de Fórmula I, além da mistura dos mesmos.

Definições

A menos que de outro modo especificamente estabelecido noutra parte no pedido, um ou mais dos seguintes termos podem ser utilizados no presente documento, e devem ter os seguintes significados:

O termo " C_{1-6} alquilo" conforme utilizado no presente documento significa grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo e similares.

"Halogénio" refere-se a cloro, bromo, iodo ou flúor.

"H" ou "Hidrogénio" refere-se a hidrogénio, incluindo os seus isótopos tal como deutério.

Um grupo "arilo" refere-se a um grupo policíclico de anel fundido ou monocíclico totalmente carbono (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos de carbono) tendo um sistema de pi-eletrão completamente conjugado. Exemplos, sem limitação, de grupos arilo são fenilo, naftalenilo e antracenilo. O grupo arilo pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído(s), o(s) grupo(s) substituído(s) é(são) preferivelmente um ou mais selecionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxi, ciano, halogénio, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilosulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureído, amino e $-NR^xR^y$, em que R^x e R^y são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, e, combinado, um anel heteroalícíclico de cinco ou seis membros.

Conforme utilizado no presente documento, um grupo "heteroarilo" refere-se a um grupo de anel monocíclico ou fundido (isto é, anéis que compartilham um par adjacente de átomos) tendo no(s) anel(éis) um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste em nitrogénio, oxigénio e enxofre e, além disso, tendo um sistema de pi-eletrão completamente conjugado. A menos que de outro modo indicado, o grupo heteroarilo pode ser ligado a um átomo de carbono ou azoto dentro do grupo heteroarilo. Deve-se observar que o termo heteroarilo destina-se a abranger um N-óxido de heteroarilo mãe se tal N-óxido for quimicamente praticável como é conhecido na técnica. Exemplos, sem limitação, de grupos heteroarilo são furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, e tetrazolilo. Quando substituído(s), o grupo(s) substituído(s) é(são) preferivelmente um ou mais selecionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tioalcoxi, tioidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxi, ciano, halogénio,

nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureído, amino, e $-NR^xR^y$, em que R^x e R^y são como definidos acima.

Conforme utilizado no presente documento, um grupo "heteroalícíclico" refere-se a um grupo de anel fundido ou monocíclico tendo no(s) anel(éis) um ou mais átomos selecionados do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre. Os anéis são selecionados daqueles que fornecem disposições estáveis e não se destinam a abranger sistemas que não podem existir. Os anéis podem também ter uma ou mais ligações duplas. No entanto, os anéis não têm um sistema de pi-eletrão completamente conjugado. Exemplos, sem limitação, de grupos heteroalícíclicos são azetidínio, piperidínio, piperazínio, imidazolinilo, tiazolidínio, 3-pirrolidín-1-ilo, morfolínio, tiomorfolínio e tetrahidropiránio. Quando substituído(s), o(s) grupo(s) substituído(s) é(são) preferivelmente um ou mais selecionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxí, tioridroxí, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxí, ciano, halogénio, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiló, N-tiocarbamiló, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanossulfonamido, trihalometanossulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureído, fosfonilo, amino e $-NR^xR^y$, em que R^x e R^y são como definidos acima.

Um grupo "alquilo" refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado incluindo grupos de cadeia linear e cadeia ramificada. Preferivelmente, o grupo alquilo tem de 1 a 20 átomos de carbono (sempre que um intervalo numérico; por exemplo, "1 a 20", seja estabelecido no presente documento, significa que o grupo, neste caso o grupo

alquilo pode conter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, ele é um alquilo de tamanho médio tendo de 1 a 10 átomos de carbono. Mais preferivelmente, é um alquilo inferior tendo de 1 a 4 átomos de carbono. O grupo alquilo pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído(s), o(s) grupo(s) substituinte(s) é(são) preferivelmente um ou mais individualmente selecionados de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxí, tioidroxí, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxí, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiló, N-tiocarbamiló, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanossulfonamido, trihalometanossulfonilo, e combinado, um anel heteroalícíclico de cinco ou seis membros.

Um "cicloalquilo" refere-se a um grupo de anel fundido ou monocíclico totalmente carbono (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos de carbono) em que um ou mais anéis não têm um sistema de pi-eletrão completamente conjugado. Exemplos, sem limitação, de grupos cicloalquilo são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno e adamantano. Um grupo cicloalquilo pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é(são) preferivelmente um ou mais individualmente selecionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxí, tioidroxí, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxí, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiló, N-tiocarbamiló, C-amido, C-

tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalo- metanossulfonamido, trihalometanossulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureído, fosfonilo, amino e $-NR^xR^y$ com R^x e R^y como definido acima.

Um grupo "alquenilo" refere-se a um grupo alquilo, conforme definido no presente documento, tendo pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono.

Um grupo "alquinilo" refere-se a um grupo alquilo, conforme definido no presente documento, tendo pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono.

Um grupo "hidroxi" refere-se a um grupo -OH.

Um grupo "alcoxi" refere-se tanto a um grupo -O-alquilo quanto -O-cicloalquilo conforme definido no presente documento.

Um grupo "ariloxi" refere-se tanto a um grupo -O-arilo quanto um -O-heteroarilo, conforme definido no presente documento.

Um grupo "heteroariloxi" refere-se a um grupo heteroaril-O- com heteroarilo conforme definido no presente documento.

Um grupo "heteroalícicloxi" refere-se a um grupo heteroalícíclico-O- com heteroalícíclico conforme definido no presente documento.

Um grupo "tiohidroxi" refere-se a um grupo -SH.

Um grupo "tioalcoxi" refere-se tanto a um grupo S-alquilo quanto -S-cicloalquilo, conforme definido no presente documento.

Um grupo "tioariloxi" refere-se tanto a um grupo -S-arilo quanto -S-heteroarilo, conforme definido no presente documento.

Um grupo "tioheteroariloxi" refere-se a um grupo heteroaril-S- com heteroarilo conforme definido no presente

documento.

Um grupo "tioheteroalícicloxi" refere-se a um grupo heteroalícíclico-S- com heteroalícíclico conforme definido no presente documento.

Um grupo "carbonilo" refere-se a um grupo $-C(=O)-R''$, onde R'' é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (ligado através de um carbono de anel) e heteroalícíclico (ligado através de um carbono de anel), como cada qual é definido no presente documento.

Um grupo "aldeído" refere-se a um grupo carbonilo onde R'' é hidrogénio.

Um grupo "tiocarbonilo" refere-se a um grupo $-C(=S)-R''$, com R'' conforme definido no presente documento.

Um grupo "ceto" refere-se a um grupo $-CC(=O)C-$ em que o carbono em qualquer dos dois lados ou ambos os lados do $C=O$ pode ser alquilo, cicloalquilo, arilo ou um carbono de um grupo heteroarilo ou heteroalícíclico.

Um grupo "trihalometanocarbonilo" refere-se a um grupo $Z_3CC(=O)-$ com o referido Z sendo um halogénio.

Um grupo "C-carboxi" refere-se a um grupo $-C(=O)O-R''$, com R'' conforme definido no presente documento.

Um grupo "O-carboxi" refere-se a um grupo $R''C(-O)O-$, com R'' conforme definido no presente documento.

Um grupo "ácido carboxílico" refere-se a um grupo C-carboxi em que R'' é hidrogénio.

Um grupo "trihalometilo" refere-se a um grupo $-CZ_3$, em que Z é um grupo halogénio conforme definido no presente documento.

Um grupo "trihalometanossulfonilo" refere-se a um grupo $Z_3CS(=O)_2-$ com Z como definido acima.

Um grupo "trihalometanossulfonamido" refere-se a um grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ com Z como definido acima e R^x sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "sulfinilo" refere-se a um grupo $-S(=O)-R$, com R sendo (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "sulfonilo" refere-se a um grupo $-S(=O)_2R$ com R sendo (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "S-sulfonamido" refere-se a um $-S(=O)_2NR^XR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "N-Sulfonamido" refere-se a um grupo $R"S(=O)_2NR_x-$, com R_x sendo H ou (C_{1-6}) alquilo;

Um grupo "O-carbamilo" refere-se a um grupo $-OC(=O)NR^XR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "N-carbamilo" refere-se a um grupo $R^XOC(=O)NR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "O-tiocarbamilo" refere-se a um grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "N-tiocarbamilo" refere-se a um grupo $R^XOC(=S)NR^Y-$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "amino" refere-se a um grupo $-NH_2$.

Um grupo "amido" refere-se a um radical univalente $-NH_2$ quando ligado por meio de um grupo carboxilo.

Um grupo "C-amido" refere-se a um grupo $-C(=O)NR^XR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "C-tioamido" refere-se a um grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "N-amido" refere-se a um grupo $R^XC(=O)NR^Y-$, com R^X e R^Y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "ureído" refere-se a um grupo $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$, com R^X , R^Y , e R^{Y2} independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "guanidino" refere-se a um grupo $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$, com R^X , R^Y , e R^{Y2} independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "guanilo" refere-se a um grupo $R^x R^y NC(=N)-$, com R^x e R^y independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "ciano" refere-se a um grupo $-CN$.

Um grupo "sililo" refere-se a um $-Si(R)_3$, com R sendo (C_{1-6}) alquilo ou fenilo.

Um grupo "fosfonilo" refere-se a um $P(=O)(OR^x)_2$ com R^x sendo (C_{1-6}) alquilo.

Um grupo "hidrazino" refere-se a um grupo $-NR^x NR^y R^{y2}$, com R^x , R^y , e R^{y2} independentemente sendo H ou (C_{1-6}) alquilo.

Quaisquer dois grupos R adjacentes podem combinar-se para formar um anel arilo, cicloalquilo, heteroarilo ou heterocíclico adicional fundido ao anel inicialmente transportando aqueles grupos R.

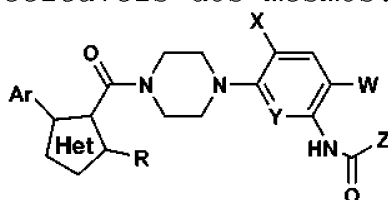
É conhecido na técnica que átomos de azoto em sistemas heteroarilo podem ser "participantes numa ligação dupla de anel heteroarilo", e isto se refere à forma de ligações duplas nas estruturas tautoméricas que compreendem grupos heteroarilo de anel de cinco membros. Isto dita se os azotos podem ser substituídos, também entendidos por químicos na técnica. A descrição e reivindicações da presente invenção são baseadas nos princípios gerais conhecidos de ligação química. Entende-se que as reivindicações não abrangem estruturas conhecidas por serem instáveis ou não capazes de existir com base na literatura.

Os compostos descritos no presente documento podem existir como pró-fármacos.

Sais e pró-fármacos fisiologicamente aceitáveis de compostos descritos no presente documento estão no âmbito desta invenção. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme utilizado no presente documento e nas reivindicações destina-se a incluir sais de adição de base não tóxicos. Sais adequados incluem aqueles derivados de sais orgânicos e inorgânicos tais como, sem limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido

tartárico, ácido láctico, ácido sulfinico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, e semelhantes. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme utilizado no presente documento destina-se também a incluir sais de grupos acídicos, tal como um carboxilato, com tais contraíções como amónio, sais de metais alcalinos, particularmente sódio ou potássio, sais de metais alcalino terrosos, particularmente cálcio ou magnésio, e sais com bases orgânicas adequadas tal como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, e semelhantes) ou com alquilaminas inferiores substituídas (por exemplo, alquilaminas substituídas por hidroxilo tais como dietanolamina, trietanolamina ou tris(hidroximetil)-aminometano), ou com bases tais como piperidina ou morfolina.

Como mencionado acima, a presente invenção é direccionada aos compostos de Fórmula I, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



(I)

em que Het é um heterociclo de 5 a 6 membros com -N, -O, ou -S adjacente ao substituinte - Ar ou adjacente ao ponto de ligação do substituinte - Ar;

Ar é arilo ou heteroarilo;

R é -CH₃, -CH₂F, ou -CH=CH₂;

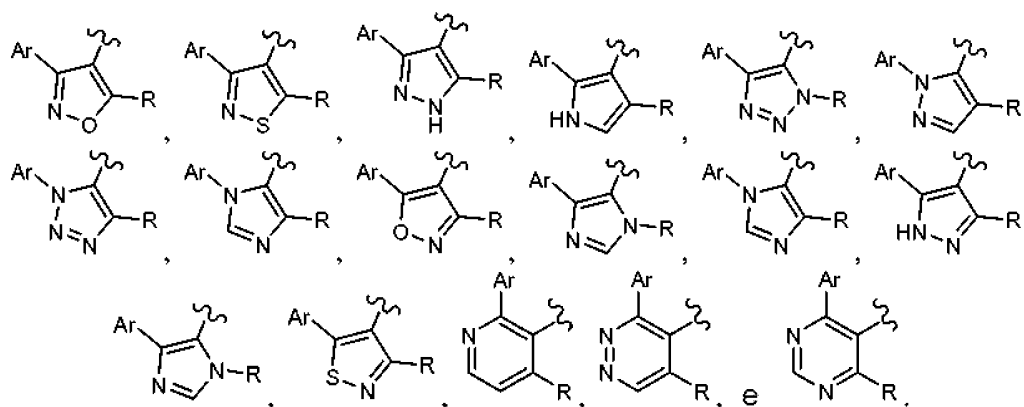
W é -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, ou -CN;

X é -Cl, -CH₃, ou -CN;

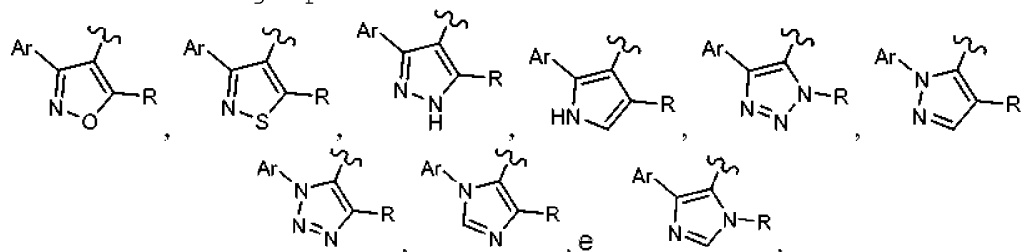
Y é -CH ou -N; e

Z é C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo substituído, heteroarilo substituído, OR¹, ou NHR¹, em que R¹ é selecionado do grupo de H, arilo, heteroarilo, C₁-C₆ alquilo e C₃-C₆ cicloalquilo.

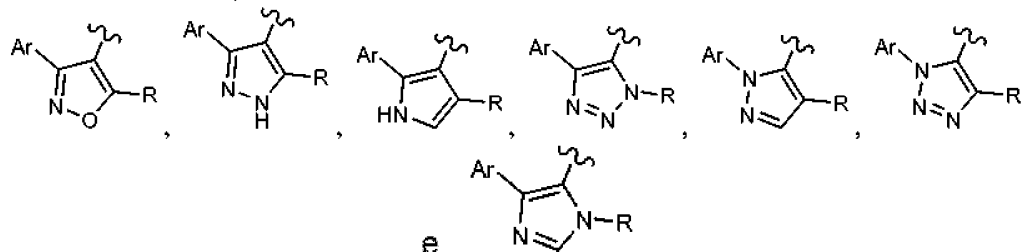
Numa forma de realização preferida da invenção, o substituinte Het é selecionado do grupo de:



Em particular, é preferido que Het seja um heterociclo de 5 a 6 membros com -N adjacente ao ponto de ligação do componente de -Ar. Ainda mais preferivelmente, Het é selecionado do grupo de:

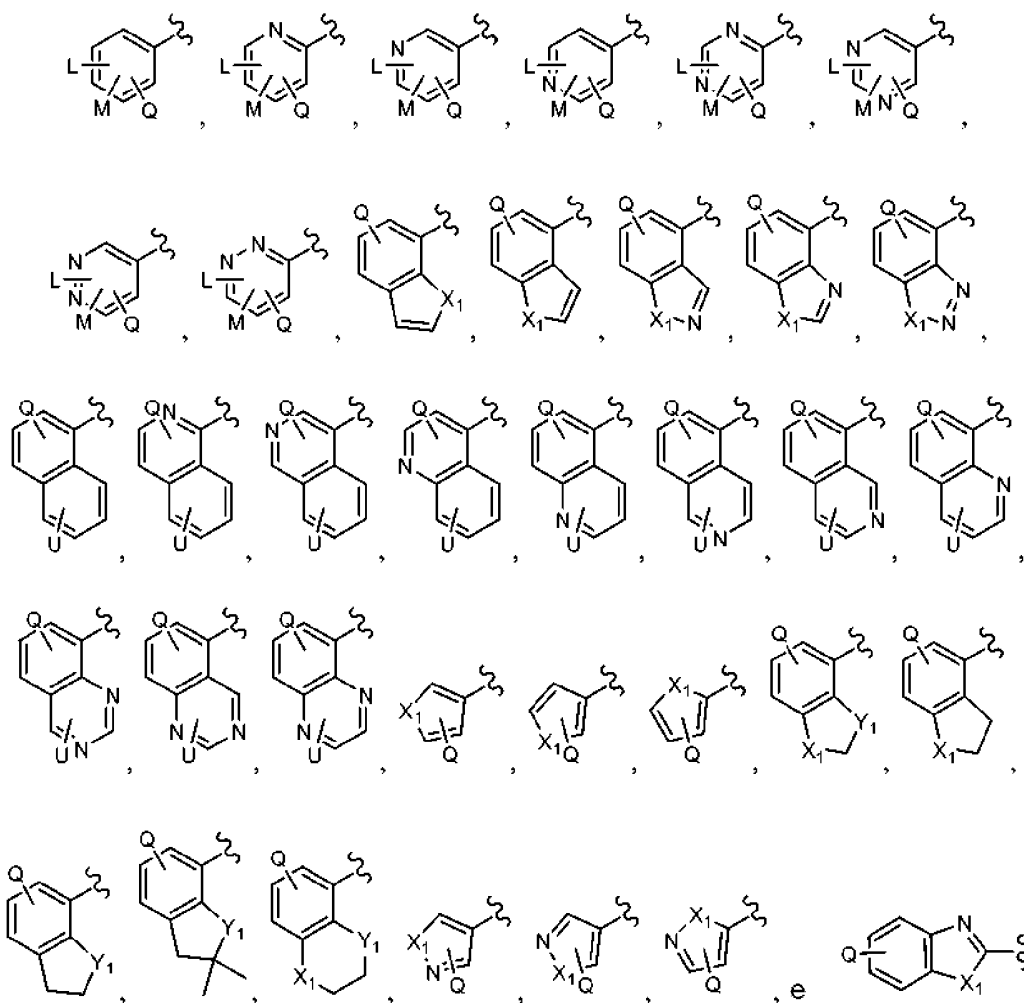


Dos anteriores, os substituintes de Het



são particularmente preferidos.

Numa outra forma de realização dos compostos de Fórmula I, é preferido que Ar seja selecionado do grupo de:



em que

L é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilomino, ou amido;

M é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

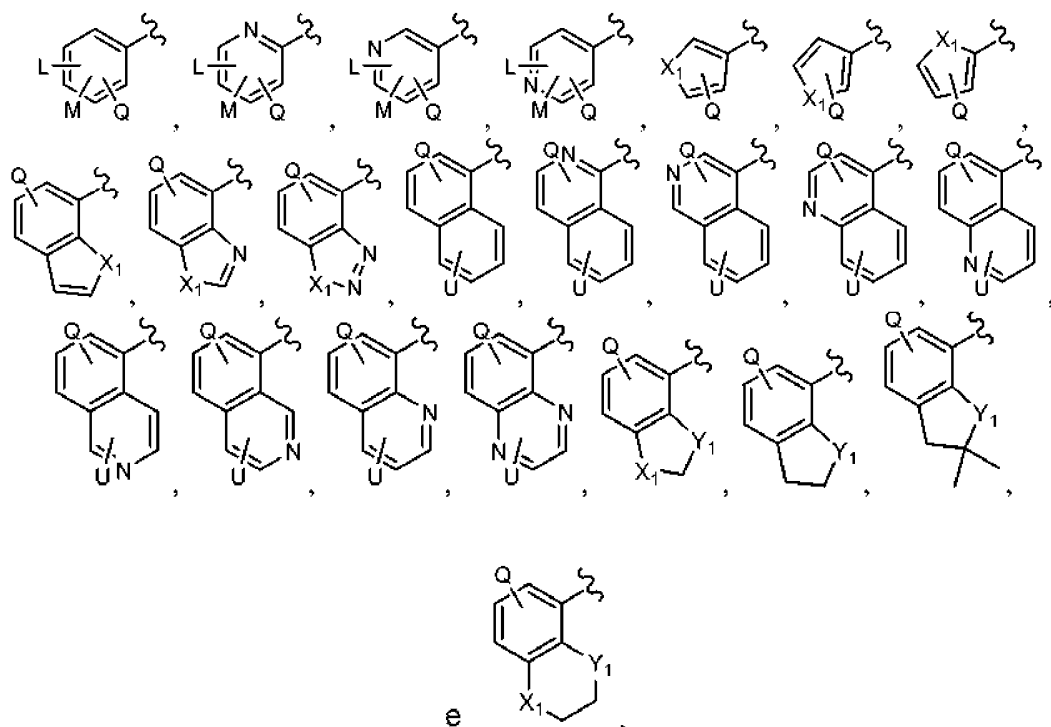
Q é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

U é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

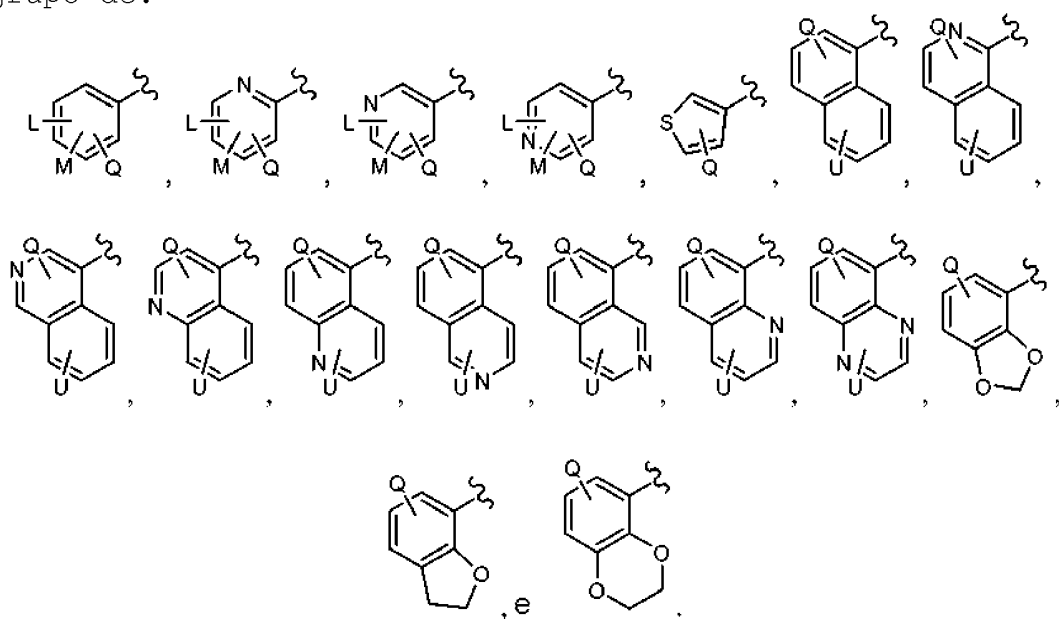
X₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂; e

Y₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂.

Ainda mais preferivelmente, o substituinte Ar é selecionado do grupo de:



É ainda mais preferido que Ar seja selecionado do grupo de:



É especialmente preferido que Ar seja um grupo fenilo, ou fenilo que é substituído com metoxi ou hidroxilo.

Como mencionado acima, o substituinte R é -CH₃, -CH₂F, ou -CH=CH₂. Preferivelmente, R é -CH₃ ou -CH₂F. Ainda mais

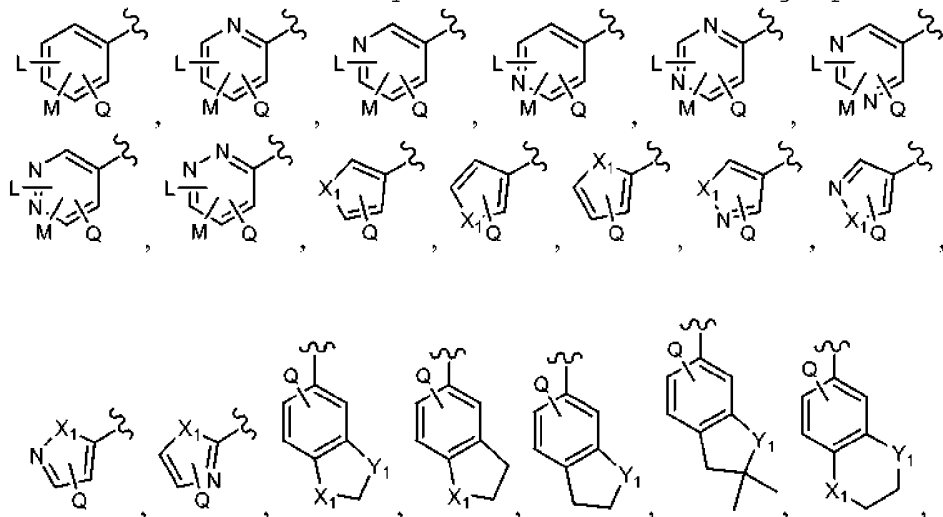
preferivelmente, R é $-\text{CH}_3$.

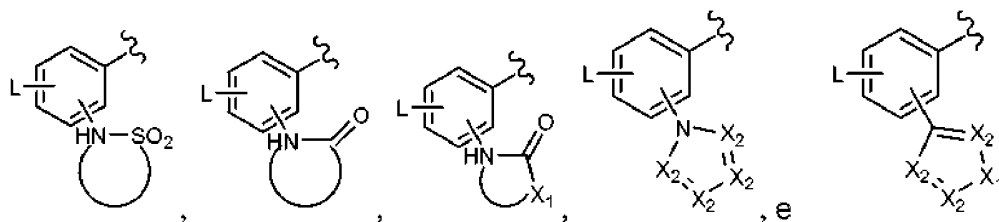
O substituinte W é definido como sendo selecionado do grupo de $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, e $-\text{CN}$. Mais preferivelmente, W é $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, ou $-\text{CN}$. É especialmente preferido que W seja $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, ou $-\text{Br}$, com $-\text{NO}_2$ e $-\text{Br}$ sendo ainda mais preferido.

O substituinte X é $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, ou $-\text{CN}$. Ainda mais preferivelmente, X é $-\text{Cl}$ ou $-\text{CN}$, com $-\text{Cl}$ sendo ainda mais preferido.

O substituinte Y pode ser $-\text{CH}$ ou $-\text{N}$. Em certas modalidades, é preferido que Y seja $-\text{CH}$. Em certas outras modalidades, é preferido tanto que Y seja $-\text{CH}$ quanto que o substituinte Ar seja fenilo que é substituído com um grupo hidroxilo ou metoxi.

Como definido acima, o substituinte Z é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, arilo substituído, heteroarilo substituído, OR^1 , ou NHR^1 , em que R^1 é selecionado do grupo de H, arilo, heteroarilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo e $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo. É preferido que Z seja arilo substituído ou heteroarilo substituído que é selecionado do grupo de:





em que

L é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilomino, ou amido;

M é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilomino, ou amido;

Q é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilomino, ou amido;

U é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

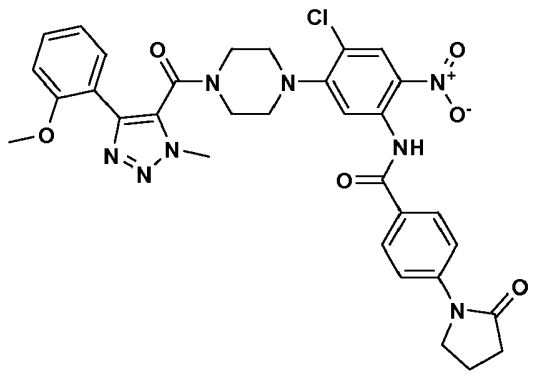
X₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂;

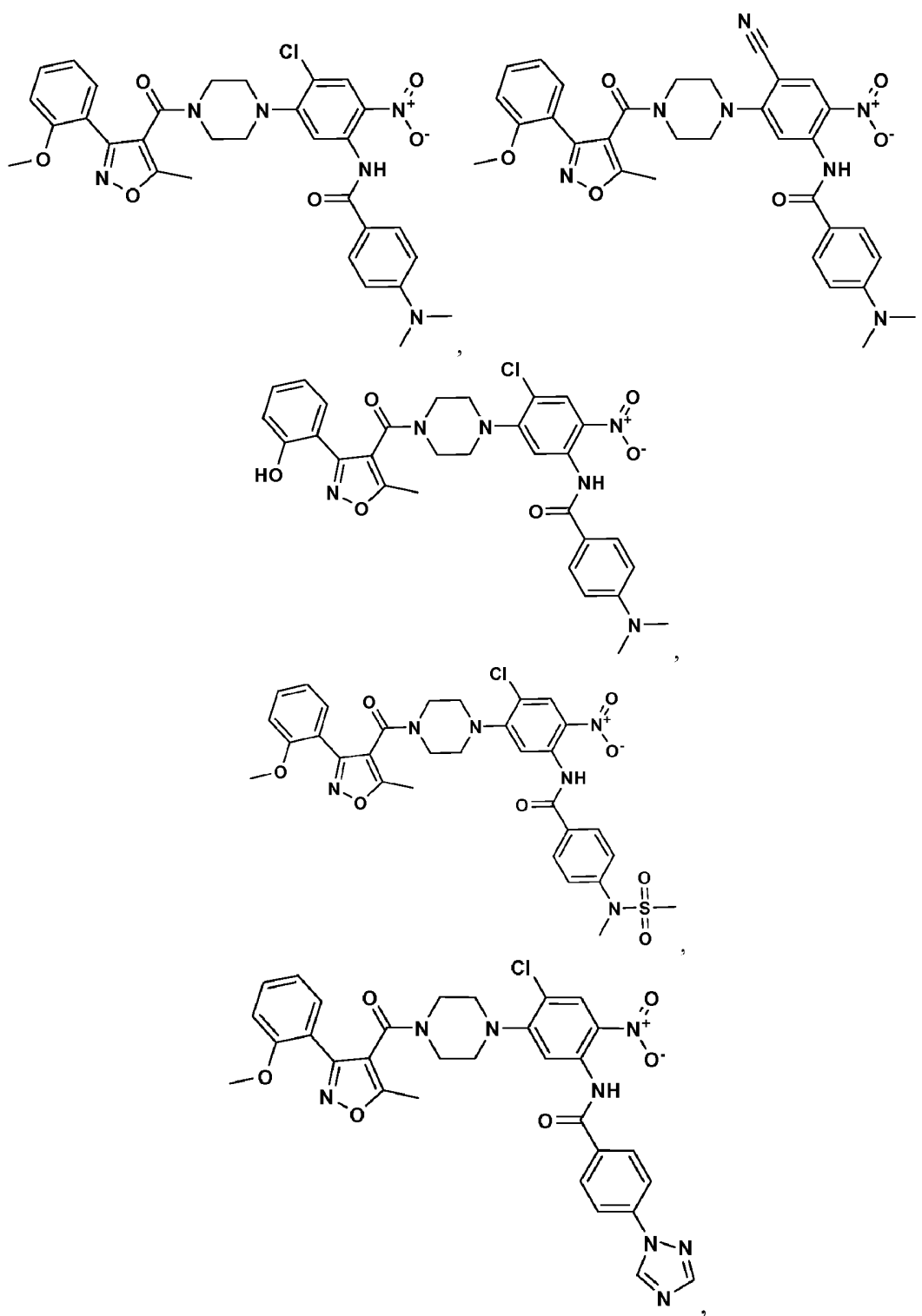
X₂ é N ou CH; e

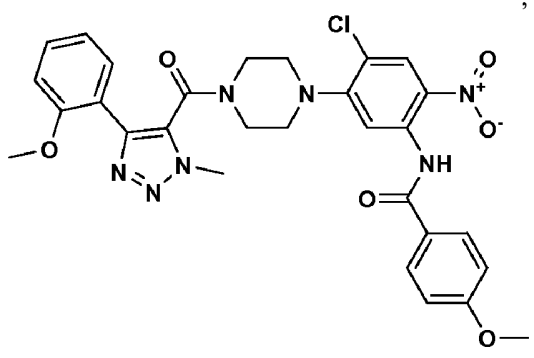
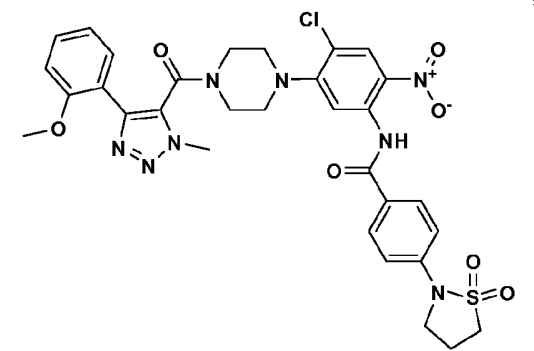
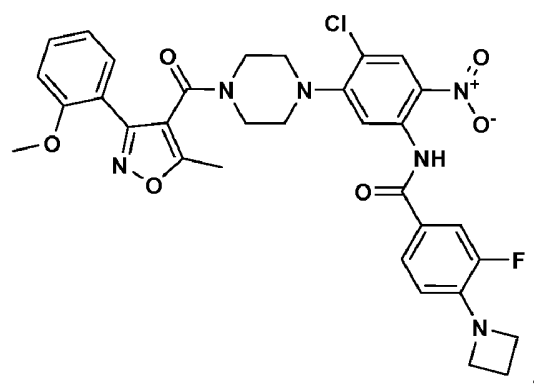
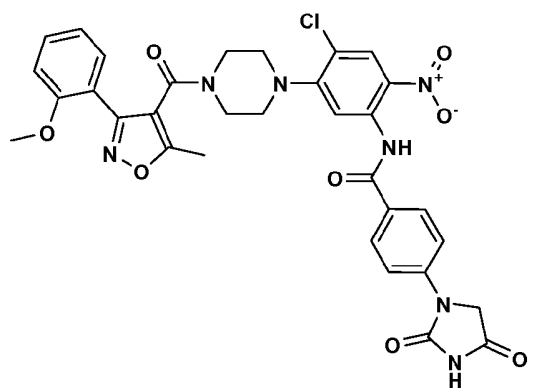
Y₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂.

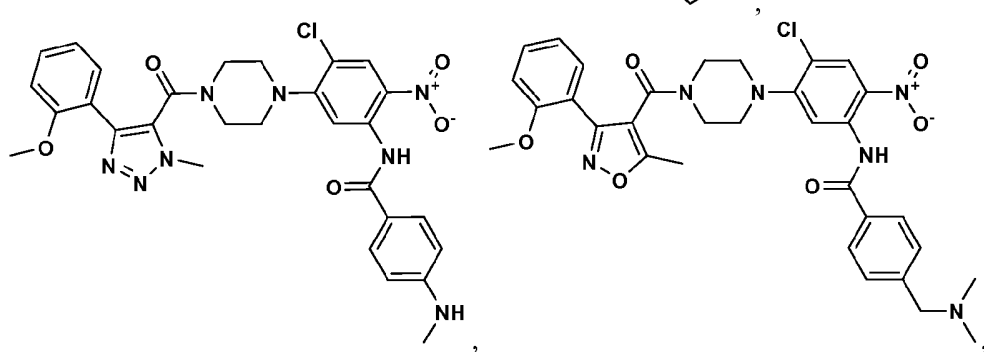
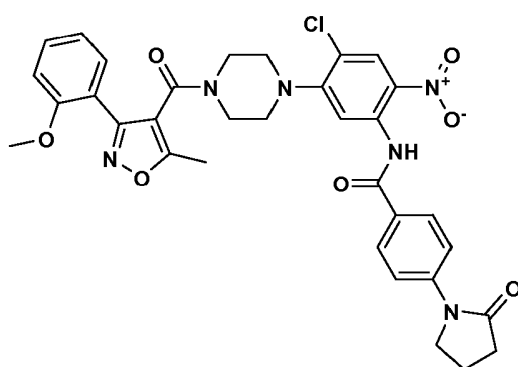
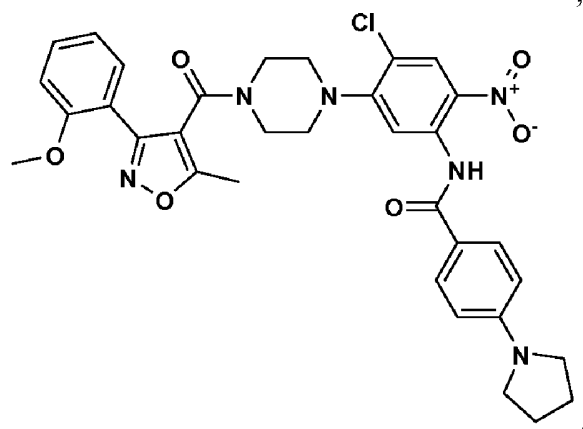
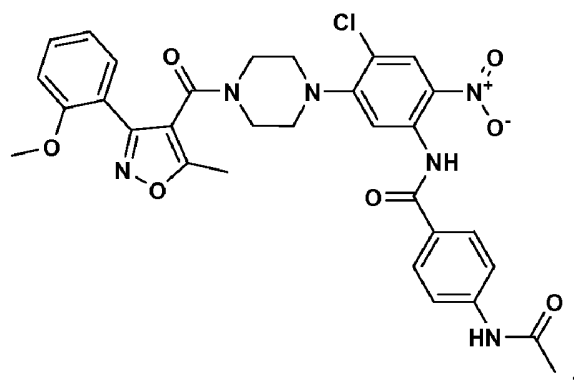
Ainda mais preferivelmente, Z é fenilo substituído. É especialmente preferido que Z seja fenilo que é substituído com um componente contendo azoto. Este componente contendo azoto pode ser um grupo amino, um grupo heteroarilo com pelo menos um azoto, ou um heterociclo com pelo menos um azoto, por exemplo.

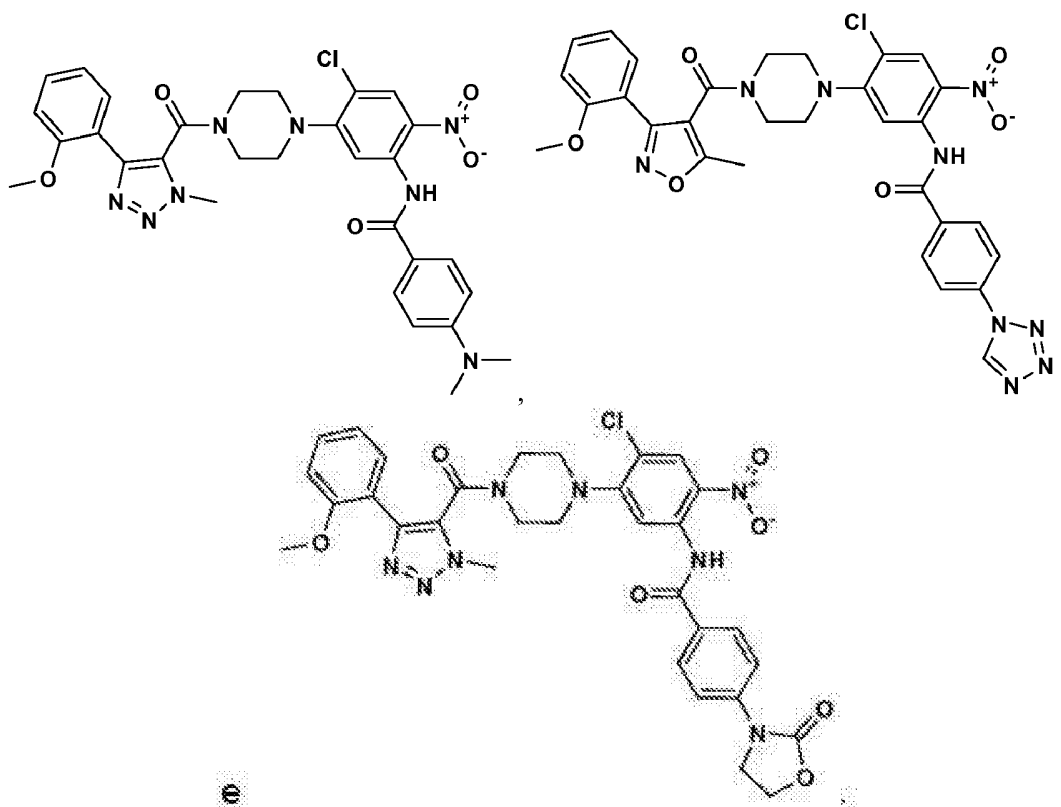
Os compostos de Fórmula I preferidos, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, incluem os seguintes:











Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, parenteralmente (incluindo injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intraesternal ou técnicas de infusão), por pulverização de inalação, ou retalmente ou por outros métodos disponíveis na técnica, em formulações de dosagem unitária contendo veículos, adjuvantes e diluentes farmacologicamente aceitáveis convencionais não tóxicos.

Desse modo, de acordo com a presente invenção, são adicionalmente fornecidos compostos para utilização num método de tratamento e uma composição farmacêutica para tratamento de infecções virais tal como infecção por influenza. O tratamento envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêutico e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente divulgação.

A composição farmacêutica pode ser na forma de suspensões ou comprimidos administráveis; pulverizações nasais, preparações injetáveis estéreis, por exemplo, como suspensões injetáveis estéreis aquosas ou oleaginosas ou supositórios.

Quando administradas oralmente como uma suspensão, estas composições são preparadas de acordo com as técnicas disponíveis na arte de formulação farmacêutica e podem conter celulose microcristalina para conferir volume, ácido algínico ou alginato de sódio como um agente de suspensão, metilcelulose como um potenciador de viscosidade, e agentes edulcorantes/aromatizantes conhecidos na técnica. Como comprimidos de libertação imediata, estas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes conhecidos na técnica.

As soluções ou suspensões injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica, utilizando diluentes ou solventes parenteralmente aceitáveis, não tóxicos tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer ou solução de cloreto de sódio isotónica, ou agentes de dispersão, humectantes e de suspensão adequados, tais como óleos fixos estéreis, suaves, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos, e ácidos gordos, incluindo ácido oléico.

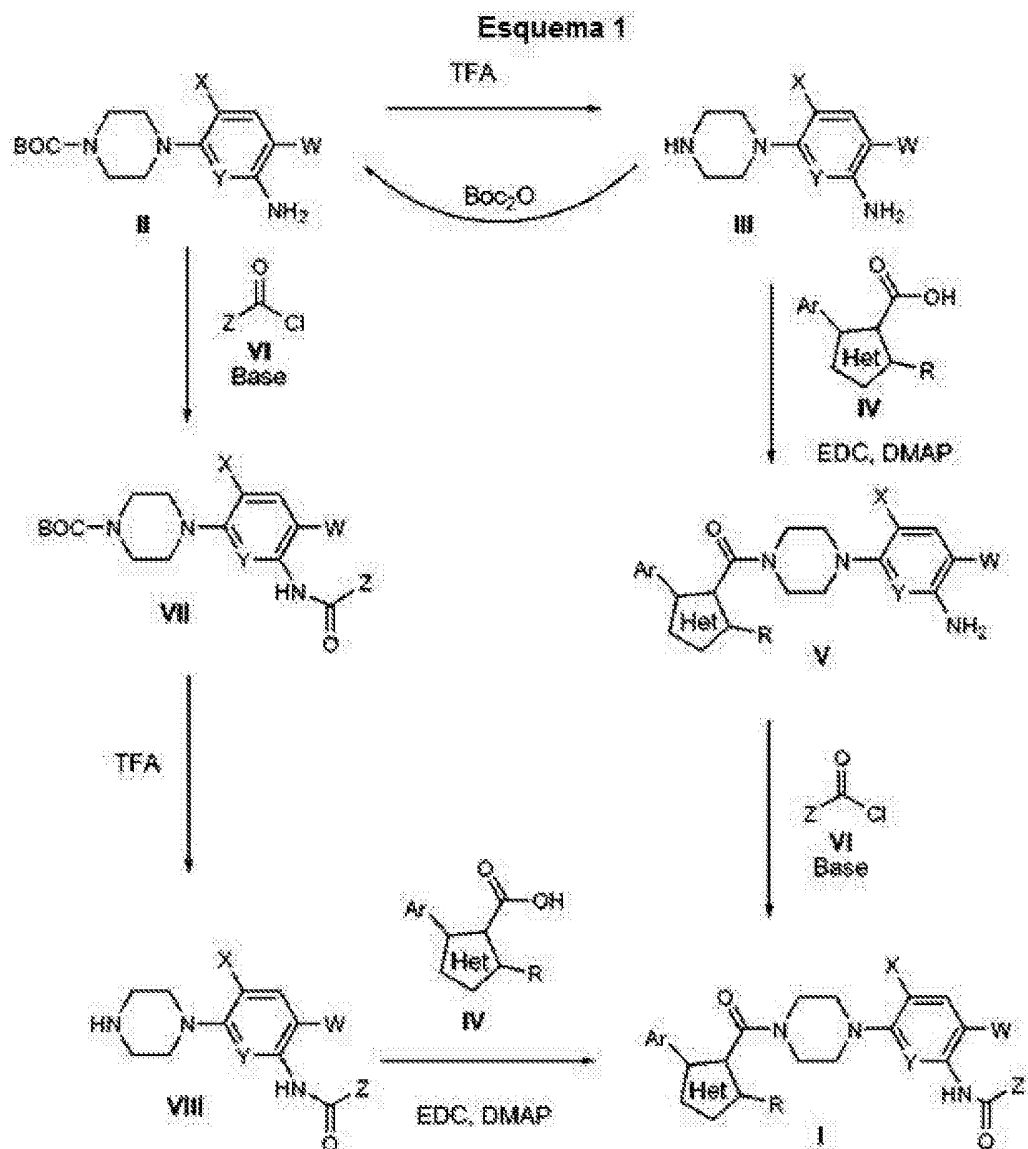
Os compostos estabelecidos no presente documento podem ser administrados oralmente a humanos num intervalo de dosagem de 1 a 100 mg/kg de peso corporal, talvez em doses divididas. Um intervalo de dosagem preferido é de 1 a 10 mg/kg de peso corporal oralmente em doses divididas. Outro intervalo de dosagem preferido é de 1 a 20 mg/kg de peso corporal em doses divididas. Será entendido, no entanto, que o nível de dose e frequência de dosagem específicos para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a

atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e extensão da ação daquele composto, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e momento de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, a gravidade da condição particular e do hospedeiro que está a ser submetido à terapêutica.

Nas composições e métodos da presente invenção descritos no presente documento, o termo "quantidade eficaz antiviral" significa a quantidade total de cada composto ou composto ativo da composição ou método que é suficiente para mostrar um benefício significativo no paciente, por exemplo, prevenção de infecção por influenza ou cura de condições agudas ou sintomas caracterizados por infecção por influenza. Os termos "tratar, tratando, tratamento" conforme utilizados no presente documento e nas reivindicações significam prevenir ou melhorar doenças e sintomas associados com infecção por influenza. Quando aplicado a um ingrediente ativo individual, administrado sozinho, o termo refere-se aquele ingrediente apenas. Quando aplicado a uma combinação, o termo refere-se às quantidades combinadas dos ingredientes ativos que resultam num efeito terapêutico, seja administradas em combinação, de forma seriada ou simultânea.

A presente invenção está também direcionada às combinações dos compostos descritos no presente documento com um ou mais outros agentes úteis no tratamento de influenza. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser eficientemente administrados, seja em períodos de pré-exposição e/ou pós-exposição, em combinação com quantidades eficazes de outros antivirais de influenza, imunomoduladores, anti-infecciosos, ou vacinas disponíveis na técnica.

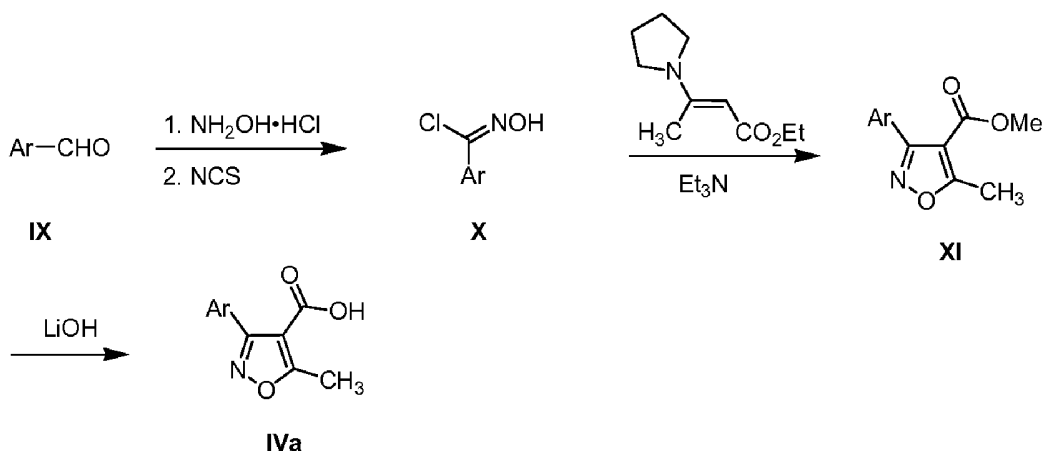
Os seguintes esquemas são procedimentos generalizados para fabricar os compostos da invenção por aqueles peritos na especialidade.



Os compostos de fórmula I foram preparados a partir de intermediários de fórmula II por meio de duas vias complementares como ilustrado no Esquema 1. Na primeira via, os intermediários de fórmula II foram tratados com ácido trifluoroacético para fornecer intermediários de fórmula III. Os intermediários de fórmula II podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Os intermediários de fórmula III foram tratados com ácidos

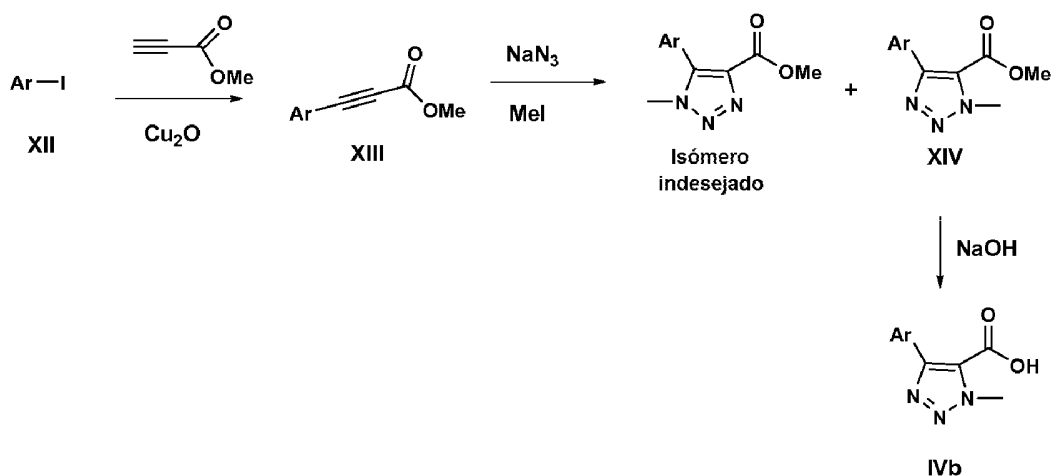
carboxílicos de fórmula IV e um reagente de formação de ligação de amida (isto é, EDC) para fornecer intermediários de fórmula V. Ácidos carboxílicos de fórmula IV podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Intermediários de fórmula V foram tratados com cloretos de ácido de fórmula VI e uma base forte para fornecer os compostos de fórmula **I**. Cloretos de ácido de fórmula **VI** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Na segunda via, as etapas sintéticas descritas na primeira via são invertidas. Os intermediários de fórmula **II** foram tratados com cloretos de ácido de fórmula **VI** e uma base forte para fornecer intermediários de fórmula **VII**. Como anteriormente descrito, os intermediários de fórmula **II** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, podem ser preparados por um perito na especialidade. Além disso, os intermediários de fórmula **II** podem ser acedidos por meio de introdução de um grupo de proteção de Boc no azoto da piperazina de intermediários de fórmula **III**. Cloretos de ácido de fórmula **VI** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Os intermediários de fórmula **VII** foram tratados com ácido trifluoroacético para fornecer intermediários de fórmula **VIII**. Os intermediários de fórmula **VIII** foram tratados com ácidos carboxílicos de fórmula **IV** e um reagente de formação de ligação de amida (isto é, EDC) para fornecer os compostos de fórmula **I**. Ácidos carboxílicos de fórmula **IV** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade.

Esquema 2



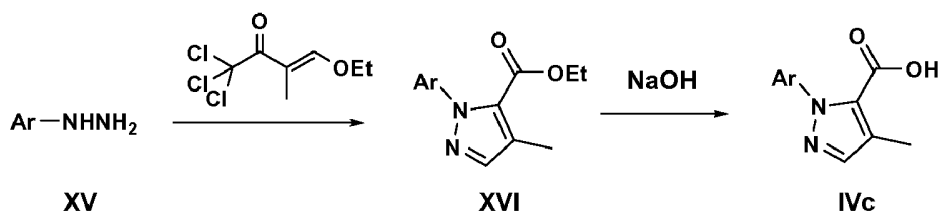
Os compostos de fórmula **IVa** foram preparados como delineado no Esquema 2 e como descrito na literatura. [Veja-se: Gerald W. Zamponi, Stephanie C. Stotz, Richard J. Staples, Tina M. Andro, Jared K. Nelson, Victoria Hulubei, Alex Blumenfeld, e Nicholas R. Natale, J. Med. Chem., 2003, 46, 87-96.] O tratamento sequencial de derivados de aril aldeído de fórmula **IX** com cloridrato de hidroxilamina, em seguida N-clorossuccinimida forneceu os intermediários de fórmula **X**. Derivados de aldeído de fórmula **IX** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Os intermediários de fórmula **XI** foram preparados pelo tratamento de cloroximas de fórmula **XII** com 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo para fornecer isoxazóis de fórmula **XI**. A hidrólise do éster de metilo de isoxazóis de fórmula **XI** forneceu os compostos de fórmula **IVa**.

Esquema 3



Os compostos de fórmula **IVb** foram preparados como delineado no Esquema 3. Iodetos de arilo de fórmula **XII** foram acoplados com propiolato de metila na presença de óxido de cobre (I) [Veja-se: Liliebris, C.; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; e Pleasdale, J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785.] para fornecer intermediários de fórmula **XIII**. Derivados de iodeto de arilo de fórmula **XII** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Intermediários de fórmula **XIII** foram tratados com azida de sódio e iodeto de metila para fornecer triazóis de fórmula **XIV** após separação cromatográfica de um regioisômero indesejado. O tratamento de triazóis de fórmula **XIV** com hidróxido de sódio forneceu os compostos de fórmula **IVb**.

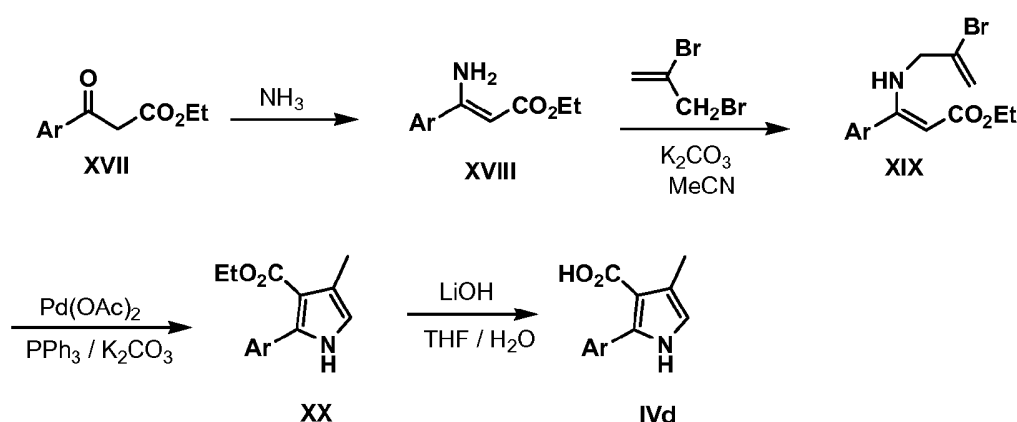
Esquema 4



Os compostos de fórmula **IVc** foram preparados como delineado no Esquema 4 e como descrito na literatura. [Veja-se: Martins, M.A.P. e outro, J. Molecular Catalysis

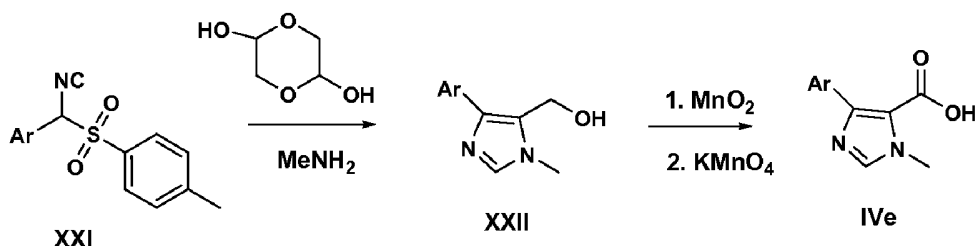
A: Chemical, 2007, 266, 100.] Aril hidrazinas de fórmula **XV** foram tratadas com (*E*)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona para fornecer pirazóis de fórmula **XVI** após separação cromatográfica do regioisômero indesejado. Aril hidrazidas de fórmula **XV** podem ser comercialmente obtidas, podem ser preparadas por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparadas por um perito na especialidade. O tratamento de pirazóis de fórmula **XVI** com hidróxido de sódio forneceu os compostos de fórmula **IVc**.

Esquema 5



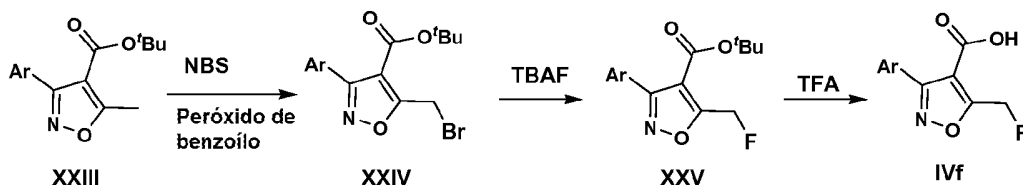
Os compostos de fórmula **IVd** foram preparados como delineado no esquema 5 e como descrito na literatura. [Veja-se: Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874.] Beta-cetoésteres de fórmula **XVII** foram tratados com amônia para fornecer enaminas de fórmula **XVIII**. Beta-cetoésteres de fórmula **XVII** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. O tratamento de enaminas de fórmula **XVIII** com 2,3-dibromoprop-1-eno forneceu os intermediários de fórmula **XIX**, que no tratamento com acetato de paládio (II) forneceu pirróis de fórmula **XX**. O tratamento de pirróis de fórmula **XX** com hidróxido de lítio forneceu os compostos de fórmula **IVd**.

Esquema 6



Os compostos de fórmula IVe foram preparados como delineado no Esquema 6 e como descrito na literatura. [Veja-se: Luke, R.W.A; Jones, C.D.; McCoull, W; Hayter, B.R. *Patente de WO 2004013141*, **2004**.] Isocianatos de fórmula **XXI** foram tratados com 1,4-dioxano-2,5-diol e metilamina para fornecer imidazóis de fórmula **XXII**. Isocianatos de fórmula **XXI** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. O tratamento sequencial de imidazóis de fórmula **XXII** com óxido de manganês (IV) e permanganato de potássio forneceu os compostos de fórmula **IVe**.

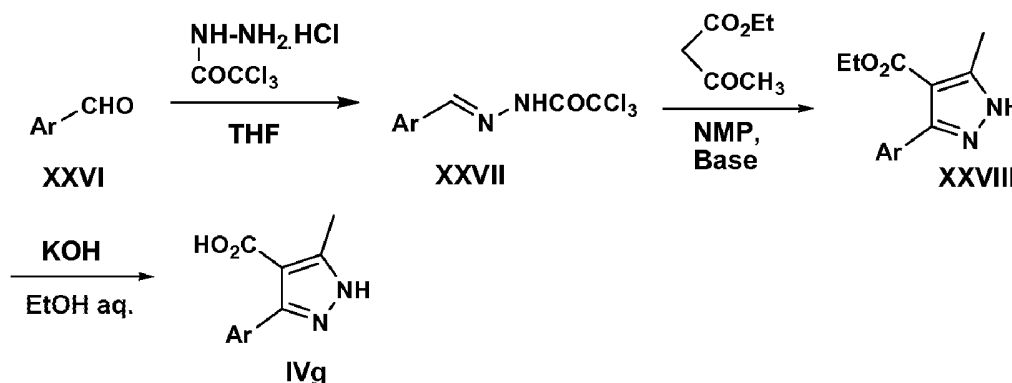
Esquema 7



Os compostos de fórmula **IVf** foram preparados como delineado no Esquema 7. Isoxazóis de fórmula **XXIII** foram brominados sob condições de radical livre para fornecer intermediários de fórmula **XXIV**. Isoxazóis de fórmula **XXIV** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, podem ser preparados por analogia ao **Esquema 2**, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. Intermediários de fórmula **XXIV** foram tratados com fluoreto de tetrabutilamonio para fornecer intermediários de fórmula **XXV**. [Veja-se: Sun, H.;

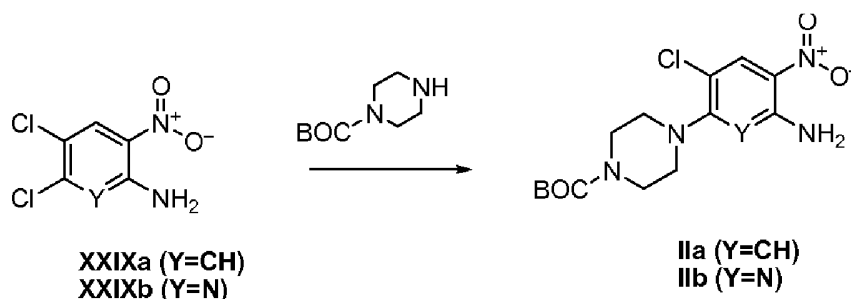
DiMagno, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051.] O tratamento de intermediários de fórmula **XXV** com ácido trifluoroacético forneceu os compostos de fórmula **IVf**.

Esquema 8



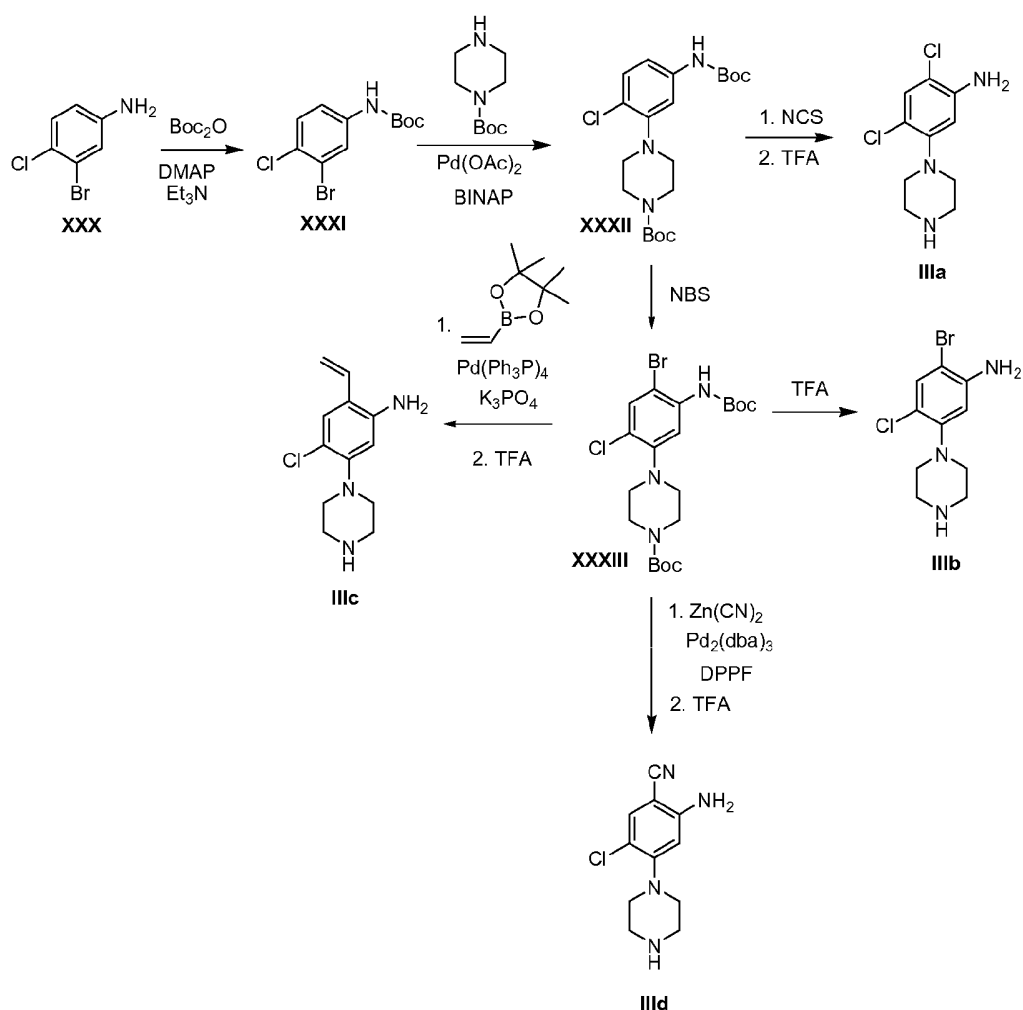
Os compostos de fórmula **IVg** foram preparados como delineado no esquema 8 e como descrito na literatura. [Veja-se: El Kaim, L.; Lacroix, S. Synlett, 2000, 3, 353-354.] Aldeídos de fórmula **XXVI** foram condensados com tricloroacetilhidrazida para fornecer hidrazonas de fórmula **XXVII**. Aldeídos de fórmula **XXVI** podem ser comercialmente obtidos, podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, ou podem ser facilmente preparados por um perito na especialidade. O tratamento de hidrazonas de fórmula **XXVII** com acetoacetato de etilo sob condições básicas forneceu pirazóis de fórmula **XXVIII**, que foram hidrolisados numa etapa subsequente para fornecer os compostos de fórmula **IVg**.

Esquema 9



Os compostos de fórmula **IIa** (Y=CH) e **IIb** (Y=N) foram preparados como delineado no esquema 9. O tratamento de intermediário de fórmula **XXIXa** ou **XXIXb** com piperazina protegida por Boc forneceu os compostos de fórmula **IIa** e **IIb**, respetivamente. O intermediário de fórmula **XXIXa** pode ser comercialmente obtido, pode ser preparado por métodos conhecidos na literatura, ou pode ser facilmente preparado por um perito na especialidade. O intermediário de fórmula **XXIXa** pode ser comercialmente obtido, pode ser preparado por métodos conhecidos na literatura [Veja-se: Micheli, F.; Cugola, A.; Donati, D.; Missio, A.; Pecunioso, A.; Reggiani, A.; Tarzia, G. Bioorg. Med. Chem., 1997, 5(12), 2129.], ou pode ser facilmente preparados por um perito na especialidade.

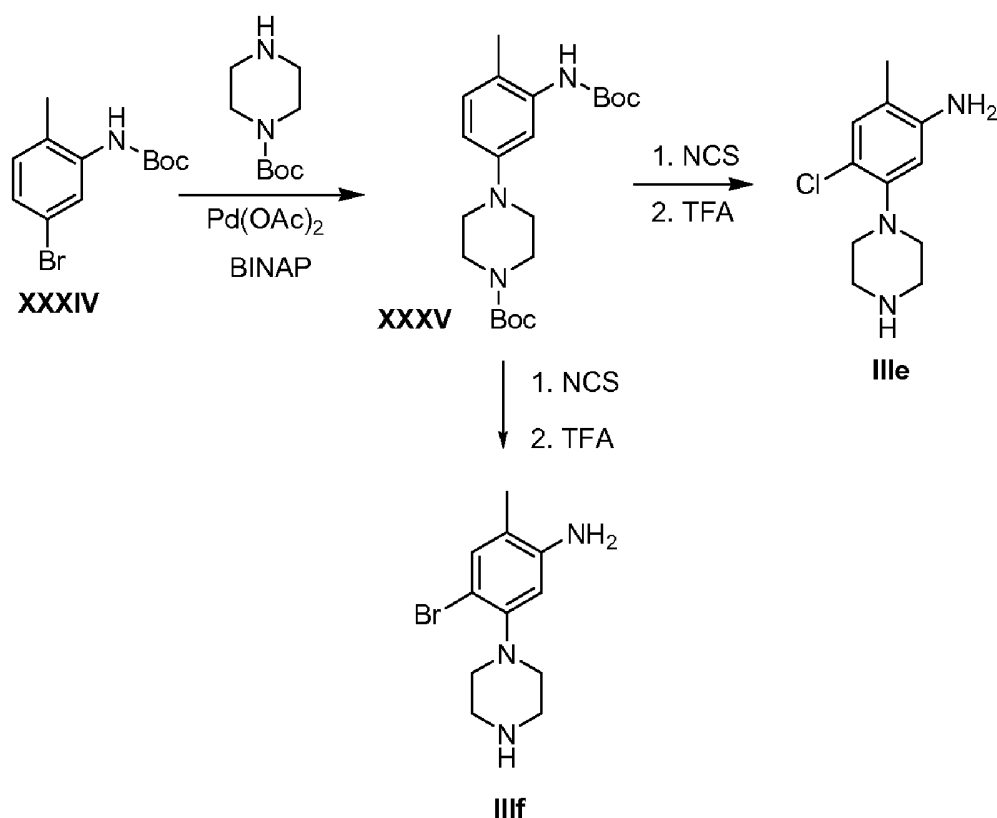
Esquema 10



Os compostos de fórmula **IIIa-d** foram preparados como delineado no Esquema 10. O tratamento de 3-bromo-4-cloroanilina (**XXX**) com anidrido de Boc forneceu Boc-anilina de fórmula **XXXI**. O tratamento de Boc-anilina de fórmula **XXXI** com Boc-piperazina e um catalisador de Pd(II) forneceu o intermediário de fórmula **XXXII**, que sob tratamento sequencial com N-clorossuccinimida e ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIa**. Alternativamente, o intermediário de fórmula **XXXII** foi tratado com N-bromossuccinimida para fornecer o intermediário de fórmula **XXXIII**. O tratamento de intermediário de fórmula **XXXIII** com ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIb**.

Alternativamente, o tratamento de intermediário de fórmula **XXXIII** com pinacolboronato de vinilo e um catalisador de Pd(0) seguido por ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIc**. Alternativamente, o tratamento do intermediário de fórmula **XXXIII** com cianeto de Zn(II) e um catalisador de Pd(0) seguido por ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIId**.

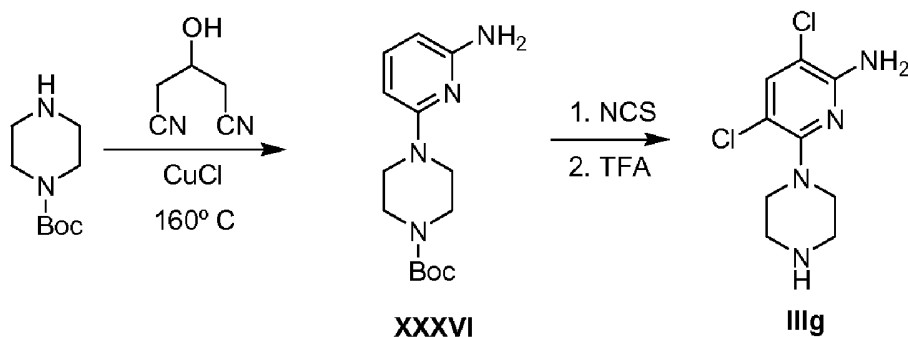
Esquema 11



Os compostos de fórmula **IIIe-f** foram preparados como delineado no Esquema 11. Anilina protegida por Boc de fórmula **XXXIV** foi tratada com Boc-piperazina e um catalisador de Pd(II) para fornecer o intermediário de fórmula **XXXV**. O tratamento sequencial do intermediário de fórmula **XXXV** com N-clorossuccinimida e ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIe**. Alternativamente, o tratamento sequencial do intermediário de fórmula **XXXV** com N-bromossuccinimida e ácido

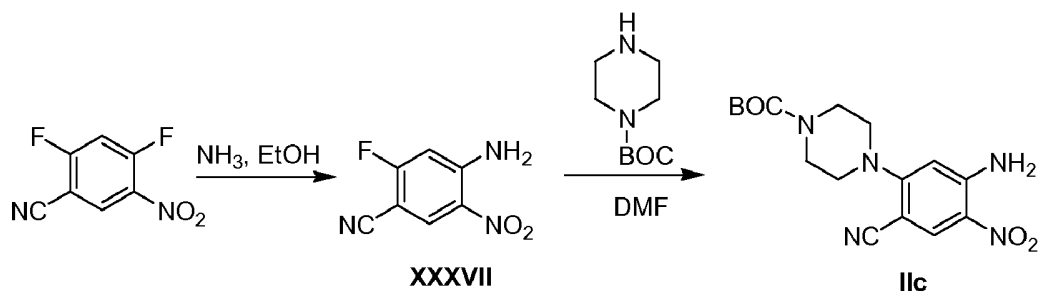
trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIIf**.

Esquema 12



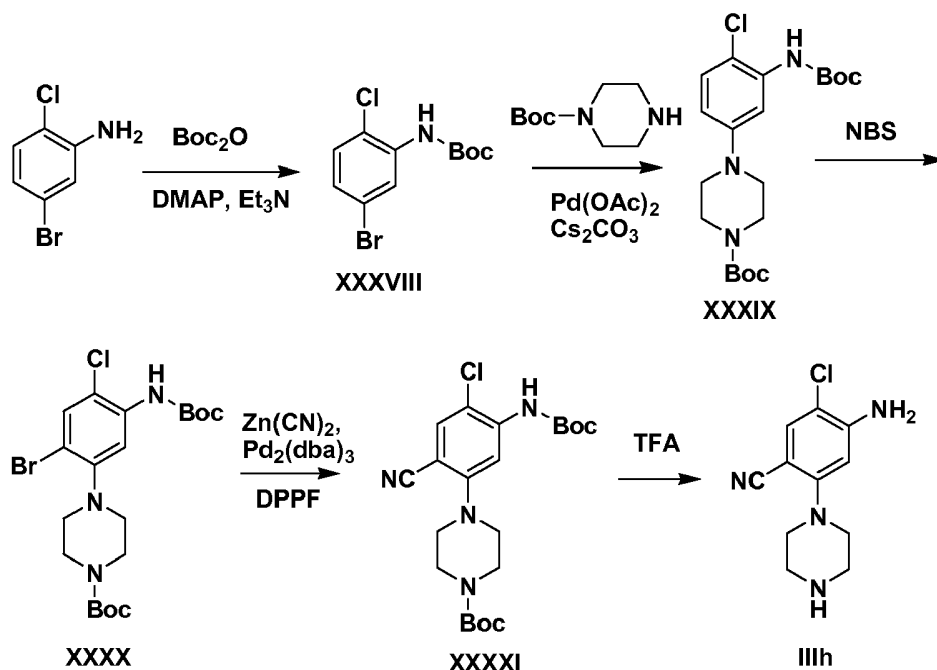
O composto de fórmula **IIIg** foi preparado como delineado no Esquema 12. Boc-piperazina foi aquecida com 1,3-diciano-2-propanol para fornecer o intermediário de fórmula **XXXVI**. O tratamento sequencial de intermediário de fórmula **XXXVI** com N-clorossuccinimida e ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIg**.

Esquema 13



O composto de fórmula **IIc** foi preparado como delineado no Esquema 13. O tratamento de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo com amônia etanólica forneceu o intermediário de fórmula **XXXVII**. [Veja-se: Ohmori, J.; Sakamoto, S.; Kubota, H.; Shimizu-Sasamata, M. e outro, J. Med. Chem., 1994, 37(4), 467-475.] O tratamento do intermediário de fórmula **XXXVII** com Boc-piperazina forneceu o composto de fórmula **IIc**.

Esquema 14



O composto de fórmula **IIIh** foi preparado como delineado no Esquema 14. O tratamento de 3-bromo-2-cloroanilina com anidrido de Boc forneceu Boc-anilina de fórmula **XXXVIII**. O tratamento de Boc-anilina de fórmula **XXXVIII** com Boc-piperazina e um catalisador de Pd(II) forneceu o intermediário de fórmula **XXXIX**, que no tratamento com N-bromossuccinimida forneceu o intermediário de fórmula **XXXX**. O tratamento do intermediário de fórmula **XXXX** com cianeto de Zn(II) e um catalisador de Pd(0) forneceu o intermediário de fórmula **XXXXI**, que no tratamento com ácido trifluoroacético forneceu o composto de fórmula **IIIh**.

EXEMPLOS

Os compostos descritos e estabelecidos no presente documento e sua preparação podem ser entendidos também pelos seguintes exemplos de trabalho. Estes exemplos destinam-se a ser ilustrativos da presente invenção, e não devem ser considerados como limitantes do âmbito da mesma.

As abreviaturas químicas utilizadas nos Exemplos são definidas como segue:

"Ac" para acetato,
 "APCI" para ionização química de pressão atmosférica,
 "BEMP" para 2-terc-butimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina,
 "Boc" ou "Boc" para *t*-butiloxicarbonilo,
 "BOP" para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfônio,
 "Cbz" para benziloxicarbonilo,
 "CDI" para 1,1'-carbonildiimidazol,
 "CD₃OD" para deuterometanol,
 "CDCl₃" para deuteroclorofórmio,
 "DCC" para 1,3-diciclohexilcarbodiimida,
 "DCE" para 1,2-dicloroetano,
 "DCM" para diclorometano
 "DEAD" para azodicarboxilato de dietilo,
 "DIEA", "base de Hunig", ou "DIPEA" para *N,N*-diisopropiletilamina,
 "DMF" para *N,N*-dimetilformamida,
 "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina,
 "DMPU" para 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H)-pirimidona,
 "DMSO" para dimetilsulfóxido,
 "DPPA" para difenilfosforilazida
 "EDC" ou "EDCI" para cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 "Et" para etilo,
 "EtOAc" para acetato de etilo,
 "HOAc" para ácido acético,
 "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol,
 "HATU" para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio,
 "HMPA" para hexametilfosforamida,
 "LDA" para diisopropilamida de lítio,

"LiHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de lítio,
"NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sódio,
"NBS" para N-bromossuccinimida,
"NCS" para N-clorossuccinimida,
"NMM" para 4-metilmorfolina,
"PyBOP" para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-
tris-pirrolidino-fosfônio,
"TMSCH₂N₂" para (trimetilsilil)diazometano,
"TMSN₃" para Azidotrimetilsilano,
"TBTU" para tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-
il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio,
"TEA" para trietilamina,
"TFA" para ácido trifluoroacético, e
"THF" para tetrahidrofurano.

As abreviaturas utilizadas nos exemplos são definidas como segue: "°C" para graus Celsius, "MS" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa de ionização por eletropulverização, "HR" para alta resolução, "LC-MS" para espectrometria de massa por cromatografia líquida, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "h" para hora ou horas, "mg" para miligrama ou miligramas, "ml" para mililitro ou mililitros, "mmol" para milimolar, "M" para molar, "min" para minuto ou minutos, "ta" para temperatura ambiente, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "tlc" para cromatografia de camada fina, "atm" para atmosfera, e "α", "β", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímicas familiares para um perito na especialidade.

"HPLC" é uma abreviatura utilizada no presente documento para cromatografia líquida de pressão elevada. HPLC de fase reversa pode ser realizada utilizando uma coluna Vydac C-18 com eluição de gradiente de 10% a 100% de tampão B em tampão A (tampão A: água contendo 0,1% de ácido trifluoroacético, tampão B: 10% de água, 90% de

acetonitrilo contendo 0,1% de ácido trifluoroacético). Se necessário, as camadas orgânicas podem ser secas sobre sulfato de sódio, a menos que de outro modo indicado. Entretanto, a menos que de outro modo indicado, as seguintes condições são geralmente aplicáveis. "LC-MS" refere-se à cromatografia líquida de pressão elevada realizada de acordo com a definição para HPLC com um detetor de espectrometria de massa.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Mel-Temp II e são não corrigidos. Os espectros de IV foram obtidos em um espectrômetro Nicolet Nexus FT-IR de feixe único utilizando 16 acumulações numa resolução de 4,00 cm⁻¹ em amostras preparadas num disco prensado de KBr ou como uma película em placas de KBr. Espectros de RMN de prótons (300 MHz, referenciado a tetrametilsilano) foram obtidos num espectrômetro Varian INOVA 300, Bruker Avance 300, Avance 400, ou Avance 500. Os dados foram referidos ao solvente de bloqueio. Experiências de ionização por eletropulverização (ESI) foram realizadas num espectrômetro de massa de quadrupolo simples Micromass II Platform, ou num espectrômetro de massa Finnigan SSQ7000.

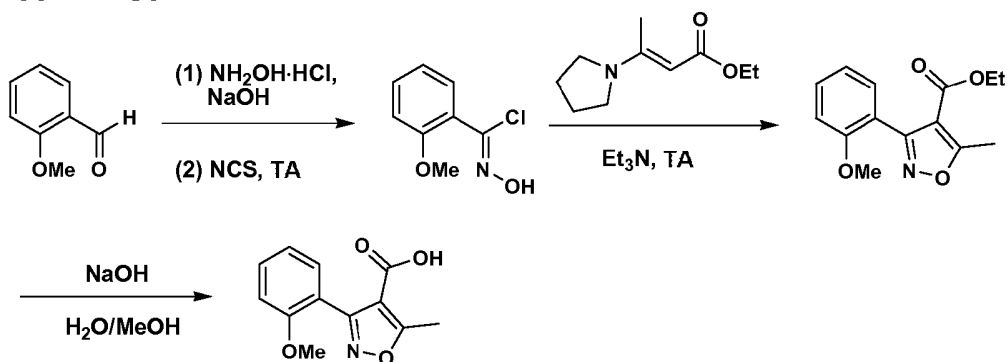
Método	Nome do método	Coluna	Solvente A	Solvente B	Tempo de gradiente (min) *	Taxa de fluxo (ml/minuto)	λ
A	GL-2	XTERRA 3,0 x 50 MM S7	5% de ACN - 95% de H2O - NH4Ac a 10 mM	95% de ACN - 5% de H2O - NH4Ac a 10 mM	3	4	220
B	SZ-3	SunFire C18 5u 4,6 X 50 mM	90% de água/ 10% de ACN/ 0,1% de TFA	10% de água/ 90% de ACN/ 0,1% de TFA	3	4	220
C	SZ-4	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mM S10	5% de ACN - 95% de H2O - NH4Ac a 10 mM	95% de ACN - 5% de H2O - NH4Ac a 10 mM	3	4	220

D	SZ-5	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	5% de ACN - 95% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	95% de ACN - 5% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	2	4	220
E	SZ-6	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	10% de MeOH - 90% de H ₂ O - 0,1% de TFA	90% de MeOH - 10% de H ₂ O - 0,1% de TFA	3	4	220
F	SZ-8	Phenomenex- Luna, 2,0 X 50mm, 3u	90% de H ₂ O - 10% de ACN- 0,1% de TFA	10% de H ₂ O - 90% de ACN - 0,1% de TFA	4	0,8	220
G	SZ-10	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	5% ACN - 95% de H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	95% de ACN - 5% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	3	4	220
H	SZ-11	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	5% de MeOH - 95% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	95% de MeOH - 5% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10mM	2	4	220
I	JS-12	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	90% de água/ 10% de ACN/ 0,1% de TFA	10% de água/ 90% de ACN/ 0,1% de TFA	2	4	254
J	JS-15	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	10% de MeOH - 90% de H ₂ O - 0,1% de TFA	90% de MeOH - 10% de H ₂ O - 0,1% de TFA	2	4	254
K	SZ-16	Phenomenex- XTERRA MS C18 S7 3,0 x 50MM	5% de MeOH - 95% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	95% de MeOH - 5% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10 mM	2	5	220
L	SZ-17	Phenomenex- Luna 3,0 X 50 mm S10	5% de MeOH - 95% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10mM	95% de MeOH - 5% de H ₂ O - NH ₄ Ac a 10mM	4	4	220
M	JS-18	Phenomenex- Luna C18, 30x2, 3u	90% de água/ 10% de ACN/ 0,1% de TFA	10% de água/ 90% de ACN/ 0,1% de TFA	2	4	254
N	WZ-19	Phenomenex- Luna C18, 30x2, 3u	90% de H ₂ O - 10% de ACN- 0,1% de TFA	10% de H ₂ O - 90% de ACN - 0,1% de TFA	4	1	220
*Todos os gradientes de HPLC foram realizados a partir de 0% a 100% de B.							

HPLC Preparatória: Quando descrita como realizada sob "condições padrão", amostras (de aproximadamente 20 mg) foram dissolvidas em metanol (10 mg/ml) e purificadas em coluna de 25 mm X 50 mm Vydac C18 com uma eluição de gradiente de 5 minutos de 10% a 100 % de tampão B em tampão A (tampão A: água contendo 0,1% de ácido trifluoroacético, tampão B: 10% de água, 90% de acetonitrila contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) a 10 ml/minuto.

SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS

Preparação A: Ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico

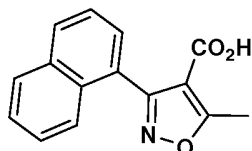


Etapa A1. 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo foi sintetizado de 2-metoxibenzaldeído como descrito em [Zamponi, G. W.; Stotz, S. C.; Staples, R. J.; Andro, T. M.; Nelson, J. K.; Hulubei, V.; Blumenfeld, A.; Natale, N. R. J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96.]

Etapa A2. A mistura de reação de 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo (12,85 g, 49,2 mmol) e hidróxido de sódio (9,84 g, 246 mmol) em MeOH (100 mL) e água (10 mL) num balão de fundo redondo de 500 ml foi agitada a 65 °C durante 20 horas. O MeOH foi removido em vácuo, em seguida a mistura de reação concentrada foi transferida para um funil separatório de 500 ml com 150 ml de água e 100 ml de éter. A camada orgânica foi descartada. A camada aquosa foi acidificada adicionando-se HCl concentrado (26 ml). O produto precipitou-se e foi separado por filtração e seco sob vácuo elevado para fornecer 10,63

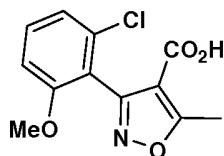
g (93%, rendimento teórico 11,47 g). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,69 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 7,00–7,07 (m, 2H, arilo), 7,32–7,34 (m, ^1H , arilo), 7,43–7,48 (m, ^1H , arilo).

Preparação B: ácido 5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carboxílico



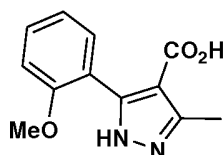
O composto do título foi preparado por analogia à **preparação A**, substituindo 1-naftaldeído por 2-metoxibenzaldeído. ^1H -RMN (DMSO , 400 MHz): δ 7,83–8,22 (m, 3H), 7,4–7,7 (m, 4H), 3,5 (2H, bs), 2,74 (3H, s), m/e 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação C: ácido 3-(2-cloro-6-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico



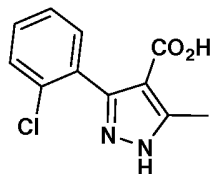
O composto do título foi preparado por analogia à **preparação A**, substituindo 2-cloro-6-metoxibenzaldeído por 2-metoxibenzaldeído. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz,) δ 7,41 (1 H, t, $J=8,4$ Hz), 7,09 (1 H, d, $J=7,6$ Hz), 7,03 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 3,76 (3 H, s), 2,74 (3 H, s).

Preparação D: ácido 5-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



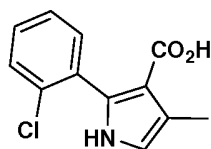
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento da literatura: El Kaim, L.; Lacroix, S. Synlett, 2000, 3, 353–354. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,28–7,40 (1H, m), 7,17–7,25 (1H, m), 6,90–7,08 (2H, m), 2,38 (3H, s). m/e 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação E: ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



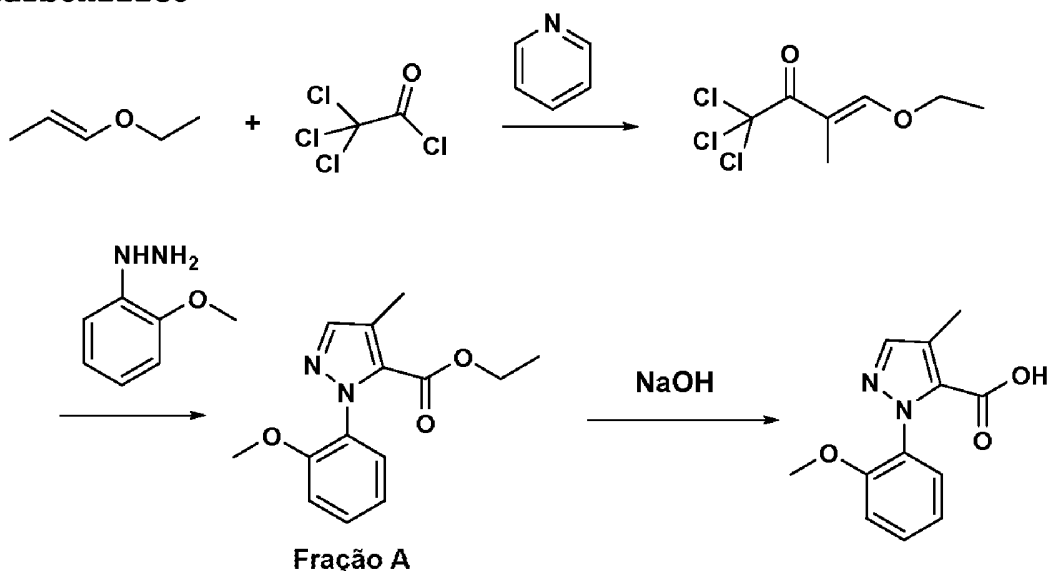
O composto do título foi preparado por analogia à **preparação D**. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,45-7,55 (1H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 2,44 (3H, s).

Preparação F: Ácido 2-(2-Clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento de literatura: Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,52-7,63 (1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 2,17 (3H, s).

Preparação G: ácido 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Referência: Martins, M.A.P. e outro, J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266,100.

Etapa G1. Uma mistura de (E)-1-etoxiprop-1-eno (6,41 ml, 57,9 mmol) e piridina (4,68 ml, 57,9 mmol) foi adicionada a uma solução de cloreto de 2,2,2-tricloroacetilo (10,53 g, 57,9 mmol) em DCM (15 ml) a -10 °C numa taxa de 6 a 10 gotas/minuto. Após a adição ser concluída, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida (primeiramente a temperatura do banho de água foi a temperatura ambiente, depois que mais DCM foi separado por evaporação, o banho de água foi aquecido até 50 °C para fornecer (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona (2,55 g, 10,79 mmol, 18,64% de rendimento). ¹H-RMN(500 MHz, CDCl₃): δ: 7,96 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2Hz, 3H). Este material foi levado para a Etapa G2 sem purificação adicional.

Etapa G2. Uma mistura de (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona (279 mg, 1,205 mmol) e (2-metoxifenil)hidrazida, HCl (253 mg, 1,446 mmol) em EtOH (5 ml) foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. Arrefecida até à temperatura ambiente em seguida separada por HPLC preparativa para fornecer 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (fração A, 30 mg, 0,113 mmol, 9,37% de rendimento) e 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (fração B, 41 mg, 0,154 mmol, 12,81% de rendimento).

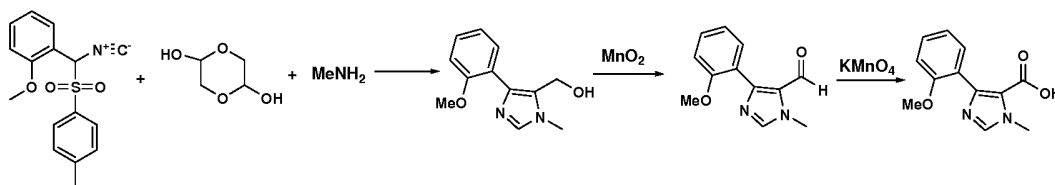
¹H-RMN da fração A: (500 MHz, CD₃OD): δ: 7,58 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J=7Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,2Hz), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,16 (q, J=7,1Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,11 (t, J=7Hz, 3H).

¹H-RMN do isómero B: (500 MHz, CD₃OD): δ: 7,91 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,36 (d, J=7Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,12-7-08 (m, 1H), 4,41 (q, J=7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (t, J=7Hz, 3H).

Etapa G3. Hidrólise da fração A: A uma solução de 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

(30 mg, 0,115 mmol) em MeOH (2 ml) foi adicionado hidróxido de sódio a 3 N (2 ml, 6,00 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida evaporada para remover o solvente. O resíduo foi apreendido em EtOAc e água, acidificado com HCl a 6 N para o pH=2, dividido e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada para fornecer ácido 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (23 mg, 0,094 mmol, 82% de rendimento), que foi levado para a reação seguinte sem purificação adicional.

Preparação H: ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico



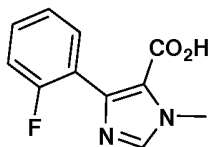
Referência: Luke, R.W.A.; Jones, C.D.; McCoull, W; Hayter, B.R. Patente de WO 2004013141, 2004.

Etapa H1. A uma solução de 1,4-dioxano-2,5-diol (120 mg, 0,995 mmol) em THF (8 ml) foi adicionada metilamina (2,8 ml, 0,664 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 75 minutos. Em seguida 1-(isociano(tosil)metil)-2-metoxibenzeno (200 mg, 0,664 mmol) foi adicionado ao mesmo tempo que mantendo a mistura de reação a <30°C através de um banho de água. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Evaporada para deixar um sólido branco, dissolvido em DMF, e purificado por HPLC preparativa para fornecer (4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (84 mg, 0,377 mmol, 38,6% de rendimento) como um óleo incolor. ¹H-RMN (MeOD), δ: 8,97 (1H, s), 7,55 (1H, t, J=7,5Hz), 7,47 (1H, d, J=8,0Hz), 7,22 (1H, d, 8,0Hz), 7,15 (1H, t, J=7,5Hz), 4,67 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,89 (3H, s).

Etapa H2. A uma solução de 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (84 mg, 0,385 mmol) em 1,4-Dioxano (5 ml) foi adicionado MnO₂ (147 mg, 1,693 mmol). A mistura foi aquecida até 90°C durante 4 horas ou até a LC/MS mostrar a conclusão da reação. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e evaporada para fornecer 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldeído (78 mg, 0,325 mmol, 84% de rendimento), que foi utilizado para a reação seguinte sem purificação.

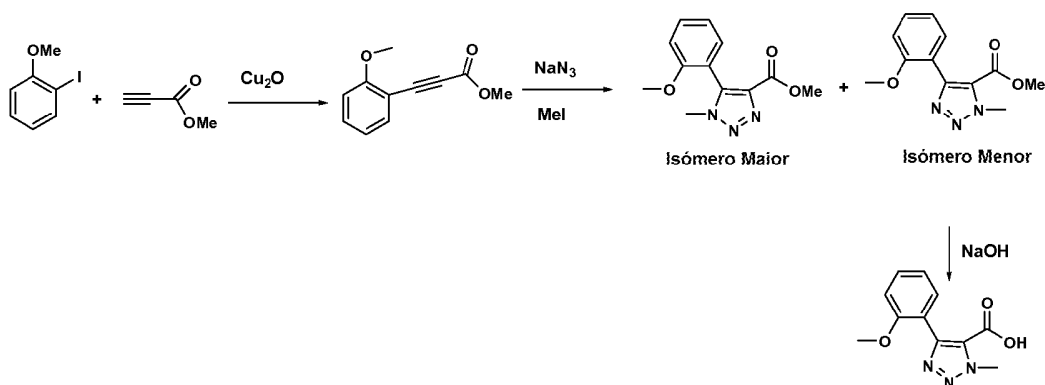
Etapa H3. A uma solução de 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldeído (78 mg, 0,361 mmol) em acetona (5 ml) e água (1 ml) foi adicionado carbonato de potássio (100 mg, 0,721 mmol). Após o potássio ser dissolvido, KMnO₄ (123 mg, 0,776 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 24 horas. A LC/MS mostrou a conclusão. A mistura foi filtrada através de celite, lavada com água. A acetona foi evaporada do filtrado que foi extraído com EtOAc (2x). A fase aquosa foi acidificada com HOAc para o pH=5, reduzido o volume para metade do volume, congelada e liofilizada para deixar um sólido, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (41 mg, 0,173 mmol, 48% de rendimento). ¹H-RMN (MeOD), δ: 8,06 (s,1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,98 (s,3H), 3,80 (s,3H).

Preparação I: ácido 4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em 61% total por analogia à **preparação H**. ¹H-RMN (DMSO), δ: 7,93 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

Preparação J: ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



Etapa J1: Referência: Liliebris, C.; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; e Pleasdale, J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785.

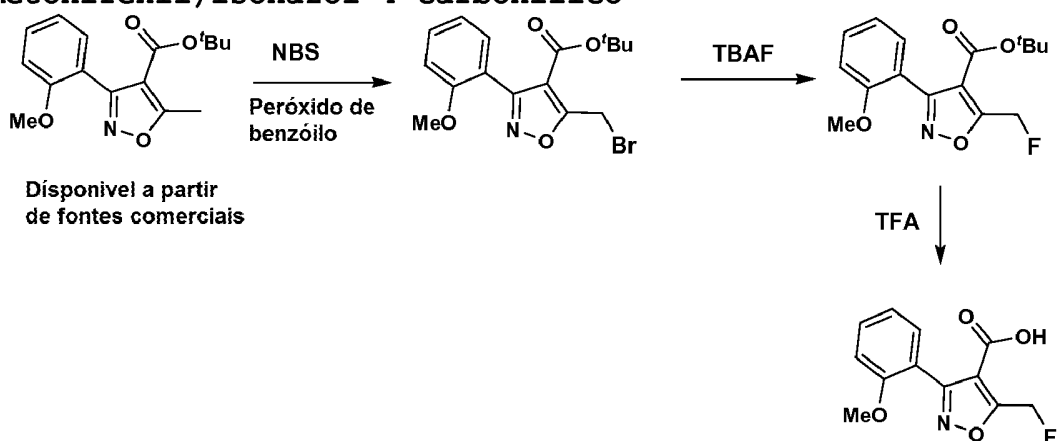
A uma suspensão de propiolato de metilo (**2**, 1,314 ml, 15,41 mmol) e óxido de cobre (I) (1,086 g, 7,59 mmol) em DMF (20 ml) foi adicionado 1-iodo-2-metoxibenzeno (**1**, 1,262 ml, 9,48 mmol). A mistura resultante foi aquecida num reator de micro-ondas até 110 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada curta de gel de sílica e lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M, salmoura e NaHCO_3 saturado, seca (Na_2SO_4) e concentrada para deixar um óleo como produto bruto, que foi purificado por cromatografia *flash* (SiO_2 , EtOAc/Hexano, 1:2) para fornecer 3-(2-metoxifenil)propiolato de metilo **3** (932 mg, 4.66 mmol, 49,1% de rendimento). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,54 (1H, dd), 7,44 (1H, td), 6,98-6,92 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Etapa J2: Uma mistura de 3-(2-metoxifenil)propiolato de metilo (**3**, 932 mg, 4,90 mmol), azida de sódio (478 mg, 7,35 mmol), e iodometano (0,458 ml, 7,35 mmol) em água (7 ml) e DMF (3 ml) foi aquecida até 100 °C num reator de micro-ondas durante 6 horas. Purificada por HPLC preparativa (Varian, 15-90B em minutos, B=90% de MeOH/10% de H_2O) para fornecer 5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-4-carboxilato de metilo (701 mg, 2,69 mmol, 55,0 % de rendimento), ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,52-7,56 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,12, (td, 1H), 7,06, (d,1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s,3H), 3,82 (s, 3H). e 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (185 mg, 0,711 mmol, 14,51% de rendimento), ^1H -RMN(500 MHz, CD_3OD), δ : 7,49-7,46 (m,2H), 7,10-7,07 (m,2H), 4,32 (s,3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s,3H).

Etapa J3: A uma solução de 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (183 mg, 0,74 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (1,3 ml, solução aquosa a 3 M). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi apreendido em água, lavado com éter (3x) para remover a possível impureza. A fase aquosa foi acidificada com HCl a 6 M até pH 3, extraída com EtOAc (4x). A camada orgânica combinada foi seca e evaporada para fornecer o composto do título (164 mg, 0,703 mmol, 95% de rendimento). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ : 7,46-7,42 (m,2H), 7,09-7,05 (m,2H), 4,32 (s,3H), 3,73 (s,3H).

Preparação K: ácido 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxílico



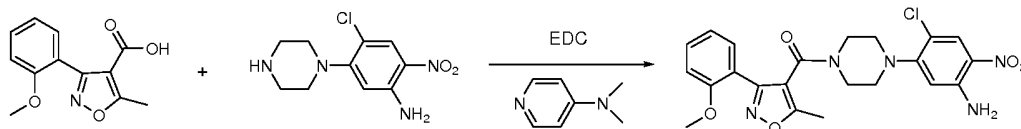
Etapa K1: Uma solução de 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,795 g, 2,75

mmol), NBS (0,978 g, 5,50 mmol) e peróxido de benzoílo (0,033 g, 0,137 mmol) em CCl_4 (10 ml) foi agitada a 90 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e o sólido foi filtrado. O solvente foi removido em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (DCM, R_f 0,56) para fornecer 0,44 g (44% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,04 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,79 (2H, s), 3,79 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Etapa K2: 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de *terc*-butilo foi preparado a partir de 5-(bromometil)-3-(2-metoxifenil) isoxazol-4-carboxilato de *terc*-butilo pelo método descrito em Sun, H.; DiMagno, S. G., J.Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,72 (2H, d, $J = 47,2$ Hz), 3,79 (3H, s), 1,35 (9H, s).

Etapa K3: Tratamento de 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de *terc*-butilo com TFA/DCM (1:1) à temperatura ambiente durante uma hora seguido por evaporação de DCM/TFA em vácuo forneceu o composto do título. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,53-7,44 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,13-6,98 (2H, m), 5,74 (2H, d, $J = 47,2$ Hz), 3,78 (3H, s).

Preparação L. (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil) -5-metilisoxazol-4-il)metanona

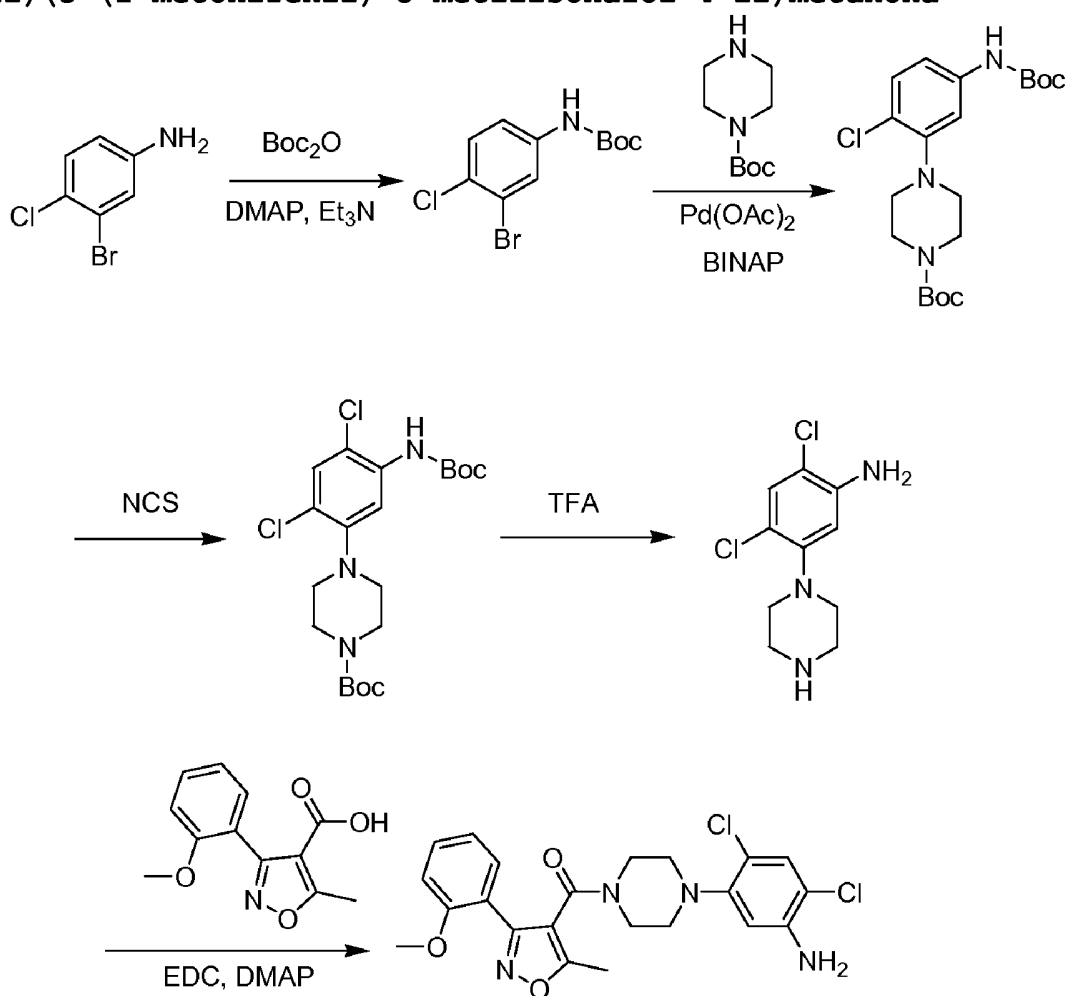


Uma mistura de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (363 mg, 1,558 mmol, **Preparação A**), 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (400 mg, 1,558 mmol, preparados como descrito em [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 1463-1468.]), EDC (448 mg,

2,337 mmol), e N,N-dimetilpiridin-4-amina (571 mg, 4,67 mmol) em DCM (5 ml)/DMF (3 ml) foi agitada durante a noite. A solução foi diluída com DCM, em seguida lavada com água três vezes. A purificação por meio de cromatografia *flash* com 20% de EtOAc em DCM forneceu o composto do título (286 mg, 0,606 mmol, 38,9% de rendimento).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,11 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J=7,53\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=8,53\text{Hz}$), 7,08 (1H, t, $J=7,53\text{Hz}$), 6,99 (1H, d, $J=7,28\text{Hz}$), 6,03 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,8 (2H, s), 3,22 (2H, s), 3,01 (2H, s), 2,57 (3H, s), 2,46 (2H, s).

Preparação M. (4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



Etapa M1: A uma solução de 3-bromo-4-cloroanilina (2,26 g, 10,95 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionada trietilamina (3,32 g, 32,8 mmol). A solução foi resfriada para 0°C, seguido pela adição de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,87 g, 13,14 mmol). O banho de água gelada foi removido e *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,337 g, 10,95 mmol) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (Hexanos/DCM, 1:1, *R_f* 0,45) para fornecer 2,96 g (88% de rendimento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,21 (1H, dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 6,44 (1H, s), 1,53 (9H, s).

Etapa M2: A mistura de reação de 3-bromo-4-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo (1,39 g, 4,53 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,689 g, 9,07 mmol), diacetoxipaládio (0,127 g, 0,567 mmol), 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0,282 g, 0,453 mmol) e carbonato de cézio (1,847 g, 5,67 mmol) em tolueno (10 ml) foi agitada a 110 °C durante a noite. Água (150 ml) foi adicionada após a mistura de reação ser arrefecida até à temperatura ambiente e o produto ser extraído com DCM (3 X 120 ml). O produto foi purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/ DCM, *R_f* 0,45) para fornecer 1,11g (59% de rendimento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27-7,22 (2H, m), 6,86 (1H, dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 6,45 (1H, s), 3,60 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,00 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

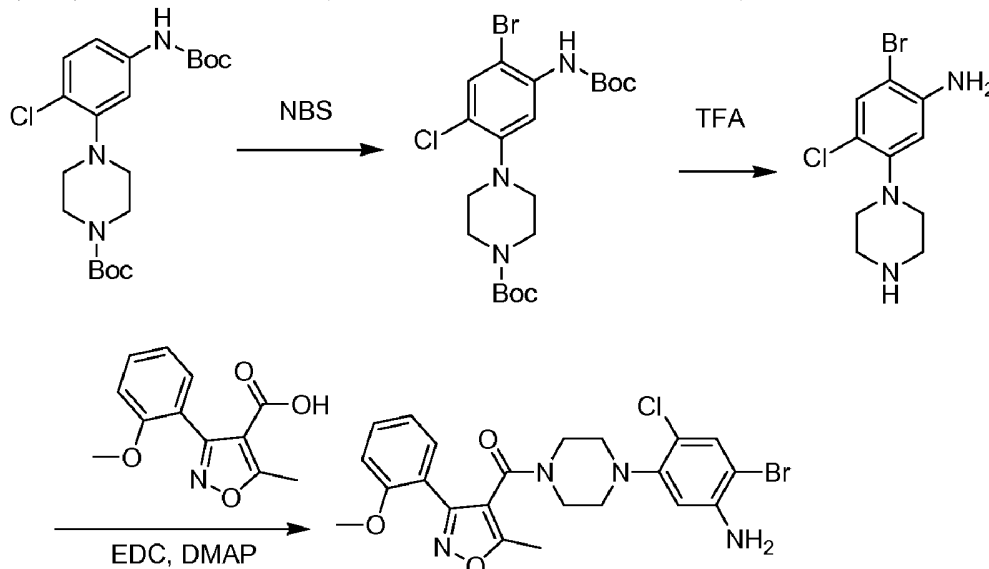
Etapa M3: A uma solução de 4-(3-(*terc*-butoxicarbonilomino)-4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (570 mg, 1,384 mmol) em DCM (3 ml) e metanol (6 ml) a -40 °C foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético (0,107 ml, 1,384 mmol) em 1,5 ml de DCM. NCS (222 mg, 1,661 mmol) foi adicionado e a temperatura foi deixada aumentar até à temperatura ambiente lentamente. A

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Solução de NaHCO₃ saturada aquosa (50 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com DCM (3 X 50 ml). O produto foi purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/DCM, R_f 0,73) para fornecer 0,452 g (73% de rendimento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (1H, s), 7,34 (1H, s), 6,94 (1H, s), 3,60 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,01 (4H, t, J = 5,0 Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa M4: Uma solução de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (94,8 mg, 0,212 mmol) em ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) e DCM (0,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado para fornecer 97 mg do produto (96% de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,23 (1H, s), 6,64 (1H, s), 3,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,22 (4H, t, J = 5,0 Hz).

Etapa M5: A mistura de reação de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (0,131 g, 0,561 mmol), 2,4-dicloro-5-(piperazin-1-il)anilina, 2 TFA (0,253 g, 0,534 mmol), EDC (0,123 g, 0,641 mmol) e DMAP (0,130 g, 1,07 mmol) em DCM (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (MeOH/DCM, gradiente 2% - 4%, R_f 0,31 com 3% de MeOH) para fornecer 0,221 g do composto do título (90% de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,57-7,50 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,18-7,07 (2H, m), 6,43 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Preparação N. (4-(5-amino-4-bromo-2-clorofenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



Etapa N1: À solução de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (363 mg, 0,881 mmol, obtidos por meio da **Etapa M2** da **Preparação M**) em DCM (10 ml) e metanol (5 ml) foi adicionado NBS (157 mg, 0,881 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi evaporado em vácuo e o produto foi purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/ DCM) para fornecer 435 mg (82% de rendimento).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,97 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,93 (1H, s), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,02 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa N2: Esta reação foi realizada por analogia à **Etapa M4** de **Preparação M**.

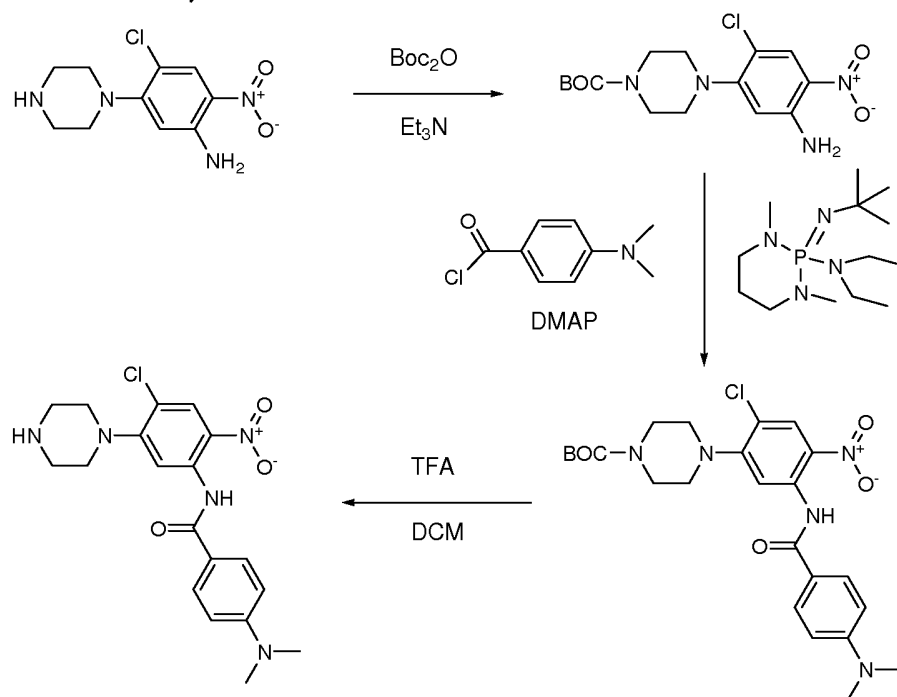
^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,37 (1H, s), 6,63 (1H, s), 3,37 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,22 (4H, t, $J = 5,0$ Hz).

Etapa N3: Esta reação foi realizada por analogia à **Etapa M5** de **Preparação M** para fornecer o composto do título.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,62-7,54 (1H, m), 7,50-7,40

(1H, m), 7,36 (1H, s), 7,11-6,95 (2H, m), 6,19 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,20 (2H, s), 2,87 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,34 (2H, s).

Preparação O. N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida



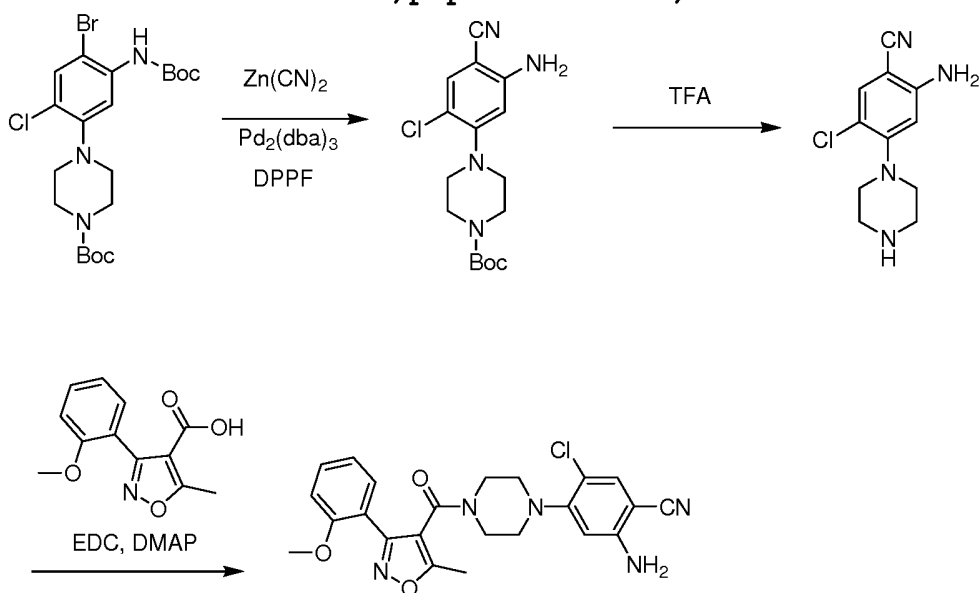
Etapa O1: Uma mistura de 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (1,4 g, 5,45 mmol, preparados como descrito em [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.]), dicarbonato de di-terc-butilo (1,190 g, 5,45 mmol), e trietilamina (0,552 g, 5,45 mmol) em DCM (50 ml) foi agitada durante 2 horas. Após o solvente ser removido, a mistura foi purificada por coluna de gel de silício com 2% de EtOAc em DCM forneceu terc-butilo 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato (1,8 g, 91%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,16 (1H,s), 6,22 (1H,s), 3,61 (4H, m), 3,09 (4H,m), 1,49(9H,s).

Etapa O2: Uma mistura de 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,36 mmol), cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo (803

mg, 4,37 mmol), BEMP (1846 mg, 6,73 mmol), e DMAP (411 mg, 3,36 mmol) em DCE (Volume: 15 ml) foi aquecida a 85 °C durante 4 horas. Arrefecida e tratada com algumas gotas de piperidina durante 1 hora. Após o solvente ser removido e a mistura ser diluída com MeOH, formou-se um precipitado laranja. A filtração e lavagem com MeOH forneceu 4-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,381 mmol, 70,8% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 11,53 (1H,s), 8,82 (1H,s), 8,31 (1H,s), 7,89 (2H, d, $J=8,85\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=8,85\text{Hz}$), 3,64 (4H, m), 3,27 (4H,m), 3,09 (6H,s), 1,50 (9H,s).

Etapa O3: 4-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-nitrofenil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2g, 2,381 mmol) foi agitada em TFA/DCM (50%, 10 ml) durante 1 hora. Após o solvente ser removido e o resíduo ser seco a vácuo para fornecer o composto do título como o seu sal de TFA (1,5 g, 2,374 mmol, 100%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 10,74 (1H,s), 8,89 (2H,s), 7,81 (2H,d, $J=8,85\text{Hz}$), 6,81 (2H,d, $J=8,85\text{Hz}$), 3,35 (8H, m), 3,03 (6H,s).

Preparação P. 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzonitrilo

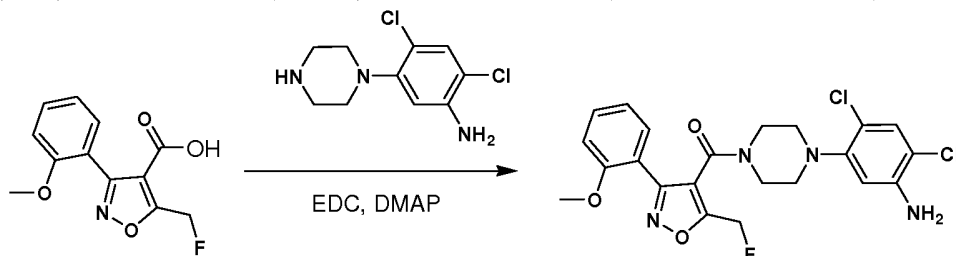


Etapa P1: A uma mistura de 4-(4-bromo-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,11 g, 2,26 mmol, obtidos por meio de **Etapa N1** de **Preparação N**) e dicianozinco (159 mg, 1,36 mmol) foram adicionados DMF (22 ml) e água (0,30 ml). Azoto foi borbulhado na mistura durante 5 minutos, seguido pela adição de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,69 mg, 2,94 μmol) e DPPF (2,0 mg, 3,61 μmol). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C durante 4 horas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (EtOAc/DCM, gradiente 5% a 10%) para fornecer 0,35 g do composto do título (5% de EtOAc/ DCM, R_f 0,31). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,35 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,03 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,49 (9H, s).

Etapa P2: Uma solução de 4-(5-amino-2-cloro-4-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,042 mmol) e TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) em DCM (0,2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado em vácuo para fornecer o produto. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,37 (1H, s), 6,54 (1H, s), 3,39 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,31 (4H, m).

Etapa P3: A mistura de reação de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (10,00 mg, 0,043 mmol), 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzonitrilo, 2 TFA (16,6 mg, 0,036 mmol), EDC (9,59 mg, 0,050 mmol) e DMAP (8,73 mg, 0,071 mmol) em DCM (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA MeOH/ H_2O) para fornecer 11 mg (52% de rendimento) do composto do título. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,59 (1H, dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz), 7,52-7,46 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,13-6,97 (2H, m), 6,06 (1H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,98 (2H, s), 2,57 (3H, s), 2,43 (2H, s).

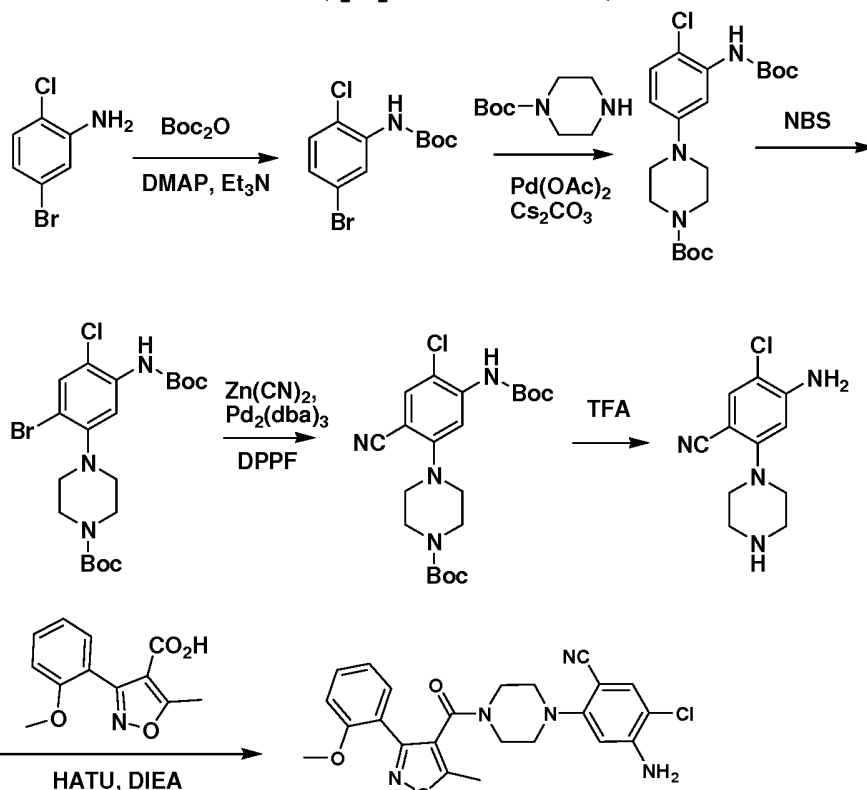
Preparação Q. (4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il) (5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-il)metanona



A Preparação Q foi sintetizada por analogia à **Etapa M5** da **Preparação M**, substituindo a **Preparação K** por ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60-7,51 (2H, m), 7,20-7,07 (3H, m), 6,41 (1H, s), 5,57 (2H, d, $J = 47,4$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,36 (2H, m).

Preparação R. 4-amino-5-cloro-2-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzonitrilo



Etapa R1: A 5-bromo-2-cloroanilina (2,917 g, 14,13 mmol) em DCM (15 ml) foi adicionada trietilamina (5,91 ml,

42,4 mmol). A reação foi arrefecida até 0 °C, e dicarbonato de di-terc-butilo (3,94 ml, 16,95 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente, e DMAP (1,726 g, 14,13 mmol) foi adicionado. Um borbulhar violento e precipitação foram observados dentro de um minuto. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (DCM/Hexanos 1:1, R_f 0,61) para fornecer 4,21 g (97% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz), 6,99 (1H, s), 1,55 (9H, s).

Etapa R2: A mistura de reação de 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de terc-butilo (0,598 g, 1,951 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,727 g, 3,90 mmol), diacetoxipaládio (0,055 g, 0,244 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0,121 g, 0,195 mmol) e carbonato de cézio (0,794 g, 2,438 mmol) em tolueno (15 ml) foi agitada a 110 °C durante a noite. Água (150 ml) foi adicionada após a mistura de reação ser arrefecida até à temperatura ambiente e o produto ser extraído com DCM (3 X 120 ml). O produto foi purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/ DCM, R_f 0,45) para fornecer 0,56 g (69% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (1H, s), 6,52 (1H, dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz), 3,57 (4H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,15 (4H, t, $J = 5,3$ Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa R3: A mistura de reação de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino) -4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,461 mmol) e NBS (82 mg, 0,461 mmol) em DCM (4 ml) e MeOH (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/ DCM) para fornecer 216 mg (95% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,99 (1H, s), 7,53

(1H, s), 6,94 (1H, s), 3,61 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,00 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

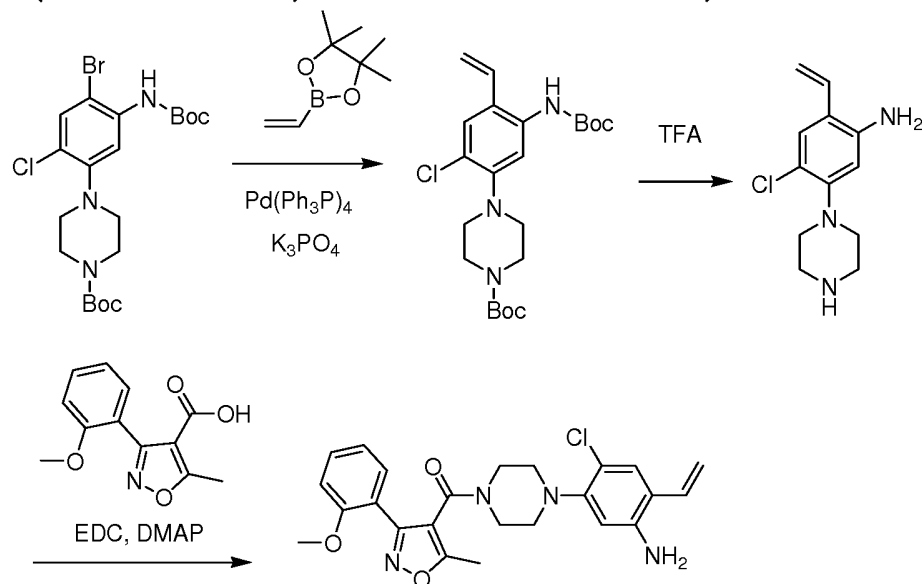
Etapa R4: O procedimento como descrito em [Maligres, P. E. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195.] foi seguido. O produto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA MeOH/ H₂O) para fornecer 60 mg (42% de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,63-3,53 (4H, m), 3,05 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,48 (9H, s).

Etapa R5: A solução de 4-(5-amino-4-cloro-2-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (144 mg, 0,428 mmol) e TFA (2 ml, 26,0 mmol) em DCM (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado em vácuo para fornecer o produto. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,47 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,42-3,37 (4H, m), 3,37-3,32 (4H, m).

Etapa R6: A uma mistura de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (25,09 mg, 0,108 mmol), 4-amino-5-cloro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo, 2 TFA (50 mg, 0,108 mmol) e HATU (49,1 mg, 0,129 mmol) em NMP (1,5 ml) foi adicionado DIEA (0,045 ml, 0,258 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite.

O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA MeOH/ H₂O) para fornecer 20 mg (41% de rendimento) do composto do título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,58 (1 H, dd, $J=7,5, 1,5$ Hz), 7,46 (1 H, td, $J=7,9, 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, s), 7,07 (1 H, t, $J=7,5$ Hz), 6,98 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 6,09 (1 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,23 (2 H, 1, s), 3,01 (2 H, 1, s), 2,57 (3 H, s), 2,50 (2 H, 1, s).

Preparação S. (4-(5-amino-2-cloro-4-vinilfenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



Etapa S1: 4-(4-bromo-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,330 mmol, obtidos por meio da **Etapa N1** da **Preparação N**) foi dissolvido em DMF (4 ml) num balão de fundo redondo de 100 ml, seguido pela adição de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (50,8 mg, 0,330 mmol) e fosfato de potássio (0,495 ml, 0,990 mmol). Azoto foi borbulhado através da solução durante 10 minutos. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19,07 mg, 0,017 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 85 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida até à TA, seguido pela adição de 30 ml de água. O produto foi extraído com acetato de etilo (3 X 30 ml). O extrato combinado foi seco sobre sulfato de sódio anidro, que foi removido por filtração.

O produto foi purificado por cromatografia *flash* (gel de sílica, 5% de EtOAc/ DCM, R_f 0,67) para fornecer 75 mg (52% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,63 (1H, s), 7,37 (1H, s), 6,68 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 6,42 (1H, s), 5,60 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 5,39 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,03 (4H, t, $J = 5,0$ Hz).

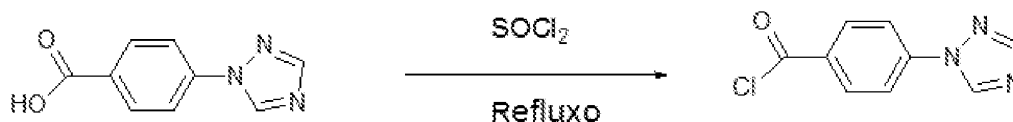
Hz), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa S2: 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-vinilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi tratado com mistura de 1:1 de ácido trifluoroacético e DCM à temperatura ambiente durante uma hora para fornecer o produto desprotegido. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,61 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,80 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 5,76 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 5,42 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,41 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,31 (4H, m).

Etapa S3: À mistura de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (0,182 g, 0,779 mmol), 4-cloro-5-(piperazin-1-il)-2-vinilanilina, 2 TFA (0,279 g, 0,599 mmol) e HATU (0,296 g, 0,779 mmol) num frasco de fundo redondo de 100 ml foram adicionados NMP (5,5 ml) e trietilamina (0,145 g, 1,438 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 13 horas. Água (50 ml) e DCM (50 ml) foram adicionados à mistura de reação e as duas fases foram separadas num funil separador. A fase aquosa foi extraída com DCM (2 X 40 ml). O solvente foi evaporado por rotavap. O produto foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrilo/água - acetato de amónio a 10 nM) para fornecer 0,146 g (54% de rendimento) do composto do título.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,58-7,48 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,18-7,06 (2H, m), 6,74 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 6,28 (1H, s), 5,50 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,89 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

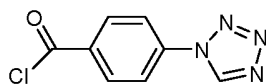
Preparação T. cloreto de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzóilo



Ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzóico (100 mg, 0,529 mmol) em dicloreto sulfuroso (2 ml) foi submetido a refluxo a 110 °C durante 2 horas. Após o excesso de SOCl_2 ser

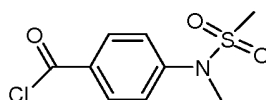
removido, o resíduo foi seco em vácuo para fornecer cloreto de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoílo (110 mg, 0,529 mmol, 100% de rendimento) como um sólido branco que foi utilizado em reações subsequentes sem purificação adicional.

Preparação U. Cloreto de 4-(1H-tetrazol-1-il)benzoílo



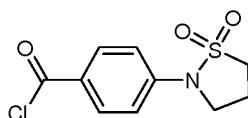
O composto do título foi preparado por analogia à Preparação T.

Preparação V. Cloreto de 4-(N-metilmetilsulfonamido)benzoílo



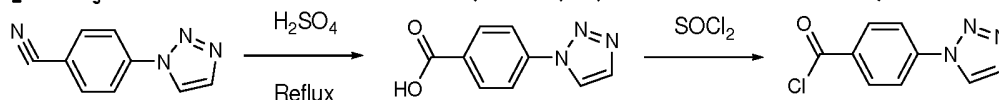
O composto do título foi preparado por analogia à Preparação T.

Preparação W. Cloreto de 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzoílo



O composto do título foi preparado por analogia à Preparação T.

Preparação X. Cloreto de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoílo

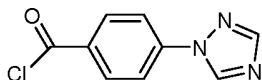


Etapa X1: 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 1,175 mmol, preparado como descrito no documento WO 2006/067462 PCT/GB2005/005007, página 57) em ácido sulfúrico (3 ml, 0,00 μmol) (50%, 3 ml) foi submetido a refluxo a 120 °C durante 4 horas. Arrefecido, diluído com água e ajustado para pH 4 com NaOH e Na₂CO₃, em seguida extraído com acetato de etilo. Após o solvente ser removido, um sólido branco foi obtido, ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (180 mg, 0,952 mmol, 81% de rendimento). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,80 (1H,s), 8,13 (2H,d,J=8,55Hz),

8,01 (2H,d,J=8,55Hz), 7,98 (H, s).

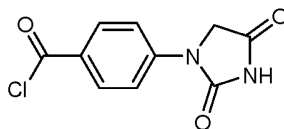
Etapa X2: O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação T**.

Preparação Y. Cloreto de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoílo



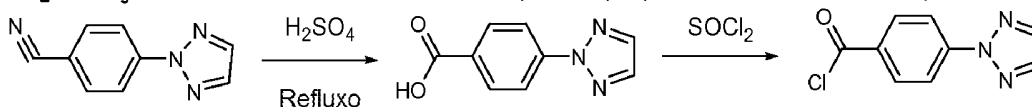
O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação T**.

Preparação Z. cloreto de 4-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)benzoílo



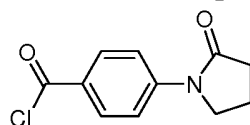
O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação T**.

Preparação AA. Cloreto de 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoílo

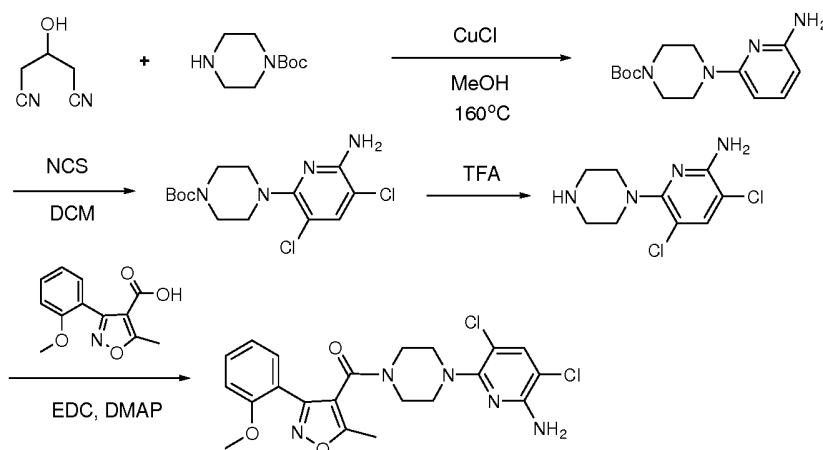


Etapa AA1: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (170 mg, 0,999 mmol, preparado como descrito no documento WO 2006/067462 PCT/GB2005/005007, página 57) em ácido sulfúrico (1 g, 5,10 mmol) (50%, 5 ml) foi submetido a refluxo em banho de óleo a 120 °C durante 4 horas. Arrefecido e despejada a mistura em água e ajustado o pH para 3-4 com NaOH e Na₂CO₃. Formou-se um precipitado branco. Extraído com acetato de etilo e drenado para fornecer o composto do título (170 mg, 0,899 mmol, 90% de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD-d₄, 500 MHz): δ 8,18 (4H,d,J=1,22Hz), 7,89 (2H,s).

Etapa AA2: O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação T**.

Preparação AB. cloreto de 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoílo

A uma suspensão de ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico (19,94 mg, 0,097 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado cloreto de oxalilo (solução a 2M em DCM, 0,058 ml, 0,117 mmol) e 2 gotas de DMF. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida concentrada a vácuo. O resíduo (sólido não totalmente branco) foi utilizado em reações subsequentes sem purificação adicional.

Preparação AC: 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona

Etapa AC1: Uma mistura de 3-hidroxipentanedinitrilo (2555 mg, 23,20 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4322 mg, 23,20 mmol), e cloreto de cobre (I) (150 mg, 1,515 mmol) em MeOH (9,5 ml) foi aquecida a 160 °C num tubo selado durante 1,5 horas. Diluída com MeOH e filtrada através de uma celite para remover o CuCl. A filtração foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna de gel de silício com DCM, em seguida 3% de EtOAc/DCM para fornecer um sólido branco, 4,4'-(piridina-2,6-diil)dipiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 5,59 mmol, 24,07% de rendimento). Estimulado com 10% de EtOAc/DCM para fornecer

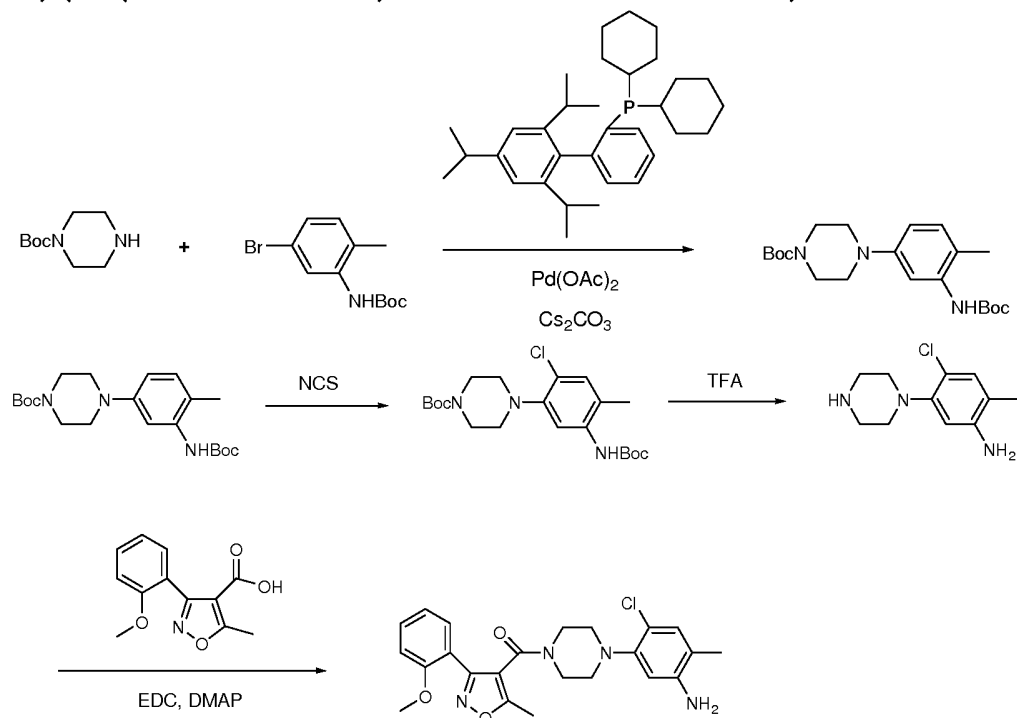
4-(6-aminopiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como um óleo. (1,8 g, 6,47 mmol, 27,9% de rendimento). ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 500 MHz): δ 7,67 (1H,t,J=8,55Hz), 6,21 (1H,d, J=2,75Hz), 6,19 (1H,d, J=2,75Hz), 3,49(4H,m), 3,31 (4H,m), 1,49(9H,s).

Etapa AC2: Uma mistura de 4-(6-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 1,150 mmol) e NCS (307 mg, 2,299 mmol) em tetracloreto de carbono (10 ml)/ CH_2Cl_2 (5,00 ml) foi submetida a refluxo a 40°C durante 2 horas. Purificação em coluna de gel de silício com DCM, em seguida 2% de EtOAc em DCM forneceu 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,305 mmol, 26,5% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,39 (1H,s), 4,71 (2H, s), 3,53(4H, m), 3,21(4H, m), 1,47 (9H,s).

Etapa AC3: 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,305 mmol,) foi tratado com 50% de TFA/DCM durante 1 hora, em seguida drenado e seco a vácuo para fornecer 3,5-dicloro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (110 mg, 0,305 mmol). ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 500 MHz): δ 7,51 (1H,s), 3,51 (4H,m), 3,31 (4H,m).

Etapa AC4: Uma mistura de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (71,0 mg, 0,305 mmol, **Preparação A**), 3,5-dicloro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (110 mg, 0,305 mmol) EDC (76 mg, 0,396 mmol), e DMAP (112 mg, 0,914 mmol) em DCM (2 ml) foi agitada durante 3 horas a TA. A purificação por HPLC forneceu o composto do título (91 mg, 0,193 mmol, sólido branco, 63,3% de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,58(1H, d, J=7,53Hz), 7,46 (1H,t, J=7,53Hz), 7,43 (1H,s), 7,06 (1H,t,J= 7,53Hz), 6,99 (1H, d, J=8,28Hz), 3,80 (3H, s), 3,78 (2H,m), 3,23 (4H,m), 2,72 (2H, s), 2,56 (3H,s).

Preparação AD: (4-(5-amino-2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



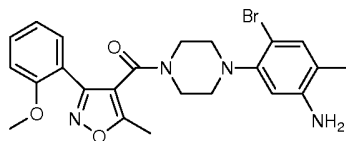
Etapa AD1: Uma mistura de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,47 g, 29,4 mmol), 5-bromo-2-metilfenilcarbamato de terc-butilo (2,8 g, 9,78 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,233 g, 0,489 mmol), diacetoxipaládio (0,066 g, 0,294 mmol), e reagente 5 (9,56 g, 29,4 mmol) (Cs_2CO_3) em Tolueno (45 ml) foi aquecida a 100 -110 °C durante 2 dias. Após o solvente ser removido, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água. Após o EtOAc ser removido, o resíduo foi purificado por coluna com DCM, em seguida EtOAc/DCM(2%) para fornecer 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,39 mmol, 65,3% de rendimento, sólido branco). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,57(1H, s), 7,00 (1H,d, $J=8,55\text{Hz}$), 6,55 (1H,d, $J=8,24\text{Hz}$), 6,31 (1H, s), 3,56 (4H,m), 3,09 (4H,m), 2,15 (3H, s), 1,52 (9H,s), 1,48 (9H,s).

Etapa AD2: Uma mistura de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,255 mmol) e NCS (37,5 mg, 0,281 mmol) em DCM (2 ml) foi agitada durante a noite. Purificação de HPLC forneceu 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, TFA (100 mg, 0,185 mmol, 72,5 % de rendimento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,65 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,59 (4H, m), 2,99 (4H, m), 2,16 (3H, s), 1,52 (9H, s), 1,48 (9H, s).

Etapa AD3: 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-metilfenil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, TFA (100 mg, 0,185 mmol) foi tratado com 50% de TFA/DCM durante 1 hora. Após o solvente ser removido, o resíduo foi seco em vácuo.

Etapa AD4: O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação L**, substituindo o produto de **Etapa AD3** por 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,25 (2H, s), 7,50 (1H, dd, $J=7,63\text{Hz}$, $1,53\text{Hz}$), 7,41 (1H, td, $J=8,24\text{Hz}$, $1,53\text{Hz}$), 7,13 (1H, s), 7,01 (1H, t, $J=7,63\text{Hz}$), 6,94 (1H, d, $J=8,55\text{Hz}$), 6,66 (1H, s), 3,77 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,85 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,37 (2H, s), 2,15 (3H, s).

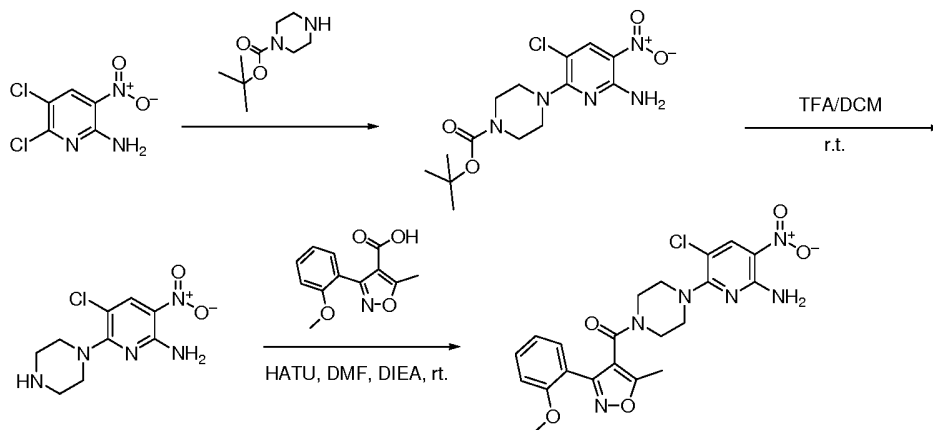
Preparação AE. (4-(5-amino-2-bromo-4-metilfenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona.



Preparado por analogia à preparação **AD**, substituindo NBS por NCS na etapa **AD2**.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,44 (2H, s), 7,47 (1H, dd, $J=7,63\text{Hz}$, $1,53\text{Hz}$), 7,40 (1H, td, $J=8,24\text{Hz}$, $1,53\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 6,98 (1H, t, $J=7,63\text{Hz}$), 6,94 (1H, d, $J=8,55\text{Hz}$), 6,76 (1H, s), 3,74 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,83 (2H, s), 2,46 (3H, s), 2,36 (2H, s), 2,16 (3H, s).

Preparação AF. (4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



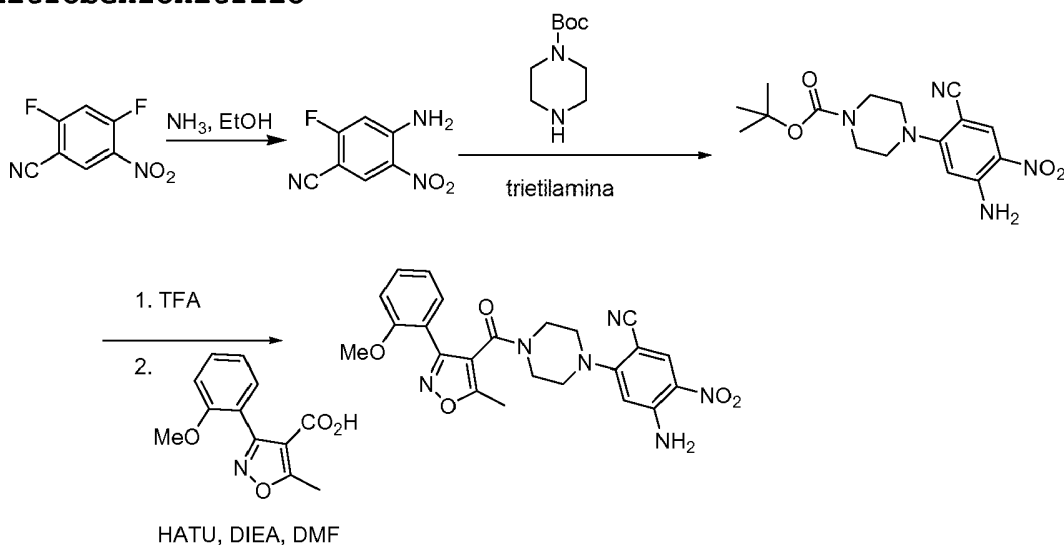
Etapa AF1: A uma mistura de 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (40 mg, 0,192 mmol, preparados como descrito em: [Micheli, F.; Cugola, A.; Donati, D.; Missio, A.; Pecunioso, A.; Reggiani, A.; Tarzia, G. *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5 (12), 2129.]) e piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (43,0 mg, 0,231 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (5 ml) seguido por DIEA (0,050 ml, 0,288 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi usado diretamente para a etapa seguinte sem outra purificação. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (1 H, s), 3,64 - 3,71 (4 H, m), 3,57 (4 H, 1, s), 1,50 (9 H, s).

Etapa AF2: 4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de t-butilo (0,192 mmol) foi tratado com 50% de TFA em diclorometano (2 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante ½ hora. O solvente foi evaporado e o resíduo foi seco sob bomba a vácuo para fornecer 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina, sal de TFA. LCMS - Phenomenex Luna C18 3,0 x 50 mm S10, 0 a 100% B sobre gradiente de 2,0 minutos, tempo de manutenção de 1 minuto, A = 10% de acetonitrilo/90% de água/0,1% de TFA, B = 90% de acetonitrilo/10% de água/0,1% de TFA. Taxa de fluxo: 4

ml/min. Tempo de retenção: 0,630 min, m/e 258,02 (M+H)⁺.

Etapa AF3: A uma solução de 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina, TFA (0,192 mmol) em DMF (2 ml) foram adicionados DIEA (0,134 ml, 0,768 mmol), ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (44,8 mg, 0,192 mmol) e HATU (73,0 mg, 0,192 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para fornecer 69 mg (73,7% para 3 etapas) do composto do título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, J=7,5, 1,7 Hz), 7,52 - 7,39 (1 H, m), 7,08 - 7,06 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J=7,9 Hz), 3,79 (3 H, s), 3,72 (2 H, 1, s,), 3,55 (2 H, 1, s,), 3,16 (2 H, 1, s,), 2,98 (2 H, 1, s,), 2,55 (3 H, s).

Preparação AG. 4-amino-2-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil) piperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo



Etapa AG1: A uma mistura de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo (2 g, 10,86 mmol, preparada como descrito em: [Ohmori, J.; Sakamoto, S. e outro, J.Med.Chem., 1994, 37(4), 467-475.]) em etanol (1,25 ml) foi adicionada amónia (6,25 ml, 10,86 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite. Filtrada para recolher o

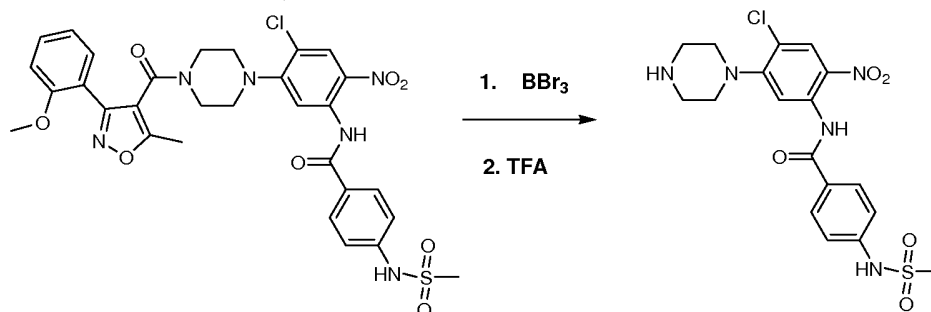
precipitado, lavada com H₂O (3x). O sólido foi seco em vácuo durante 24 horas para fornecer 1,9 g de 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,8 g, 9,44 mmol, 87% de rendimento), que foi utilizado na reação seguinte sem outra purificação. ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,55 (1H, s), 6,82 (1H, s), m/e(M+H): 182,1.

Etapa AG2: A uma solução de 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (132 mg, 0,730 mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (136 mg, 0,730 mmol) em DMF (3ml) foi adicionado trietilamina (0,102 ml, 0,730 mmol). A mistura foi aquecida para 80 °C num reator de micro-ondas durante 50 minutos, arrefecida até à temperatura ambiente, purificada por HPLC preparativa para fornecer 4-(5-amino-2-ciano-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,328 mmol, 44,9 % de rendimento). ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,65-3,61 (4H,m), 3,28-3,25 (4H,m), 1,51 (9H,s). m/e (M+H): 348,3.

Etapa AG3: 4-amino-5-nitro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo foi preparado por analogia à **Etapa AF2** de **Preparação AF**, substituindo 4-(5-amino-2-ciano-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de t-butilo por 4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de t-butilo.

Etapa AG4: O composto do título foi preparado por analogia à **Etapa AF3** de **Preparação AF**, substituindo 4-amino-5-nitro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo por 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina. ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,38 (1H, s), 7,57-7,52 (2H,m), 7,17-7,11 (2H,m), 6,27 (1H, s), 3,80 (3H,s), 3,37 (4H, l, S), 3,25-3,19 (4H,m), 2,53 (3H,s). m/e(M+H): 463,1.

Preparação AH. N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(metilsulfonamido) benzamida

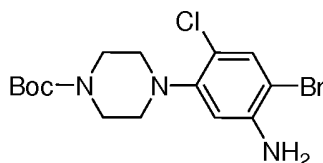


Etapa AH1: N-(4-Cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida foi preparada como descrito no **Exemplo 50**. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,56 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 7,99 (2 H, d, $J=8,8$ Hz), 7,59 (1 H, dd, $J=7,5$, 1,8 Hz), 7,45 - 7,52 (1 H, m), 7,36 (2 H, d, $J=8,5$ Hz), 7,19 (1 H, s), 7,11 (1 H, t, $J=7,5$ Hz), 7,02 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 3,83 (5 H, s), 3,34 - 3,15 (4 H, m), 3,13 (3 H, s), 2,59 (5 H, s).

Etapa AH2: N-(4-Cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida foi tratada com tribrometo de boro como descrito no **Exemplo 117**. O produto bruto (140 mg) foi tratado com ácido trifluoroacético a 0,8 M em DCM (4,0 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado em vácuo e o produto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA MeOH/ H_2O) para fornecer 53 mg (55% de rendimento) do composto do título.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, $J=8,9$ Hz), 7,41 (2 H, d, $J=8,9$ Hz), 3,48 - 3,53 (4 H, m), 3,42 - 3,48 (4 H, m), 3,08 (3 H, s).

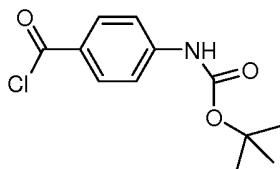
Preparação AI. 4-(5-amino-4-bromo-2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



À solução de 2-bromo-4-cloro-5-(piperazin-1-il)anilina, 3 TFA (128 mg, 0,202 mmol, preparados como descrito na etapa **N2** de **Preparação N**) e DIEA (0,106 ml, 0,607 mmol) em DCM (4.5 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butilo (0,047 ml, 0,202 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia *flash* (10% de éter/ DCM, *R_f* 0,6) para fornecer 55 mg (70% de rendimento).

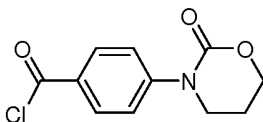
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,05 (2 H, l, s), 3,54 - 3,63 (4 H, m), 2,88 - 2,98 (4 H, m), 1,49 (9 H, s).

Preparação AJ. 4-(clorocarbonil)fenilcarbamato de terc-butilo



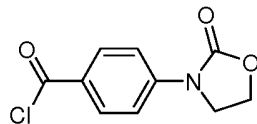
O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação AB**.

Preparação AK. Cloreto de 4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)benzoílo

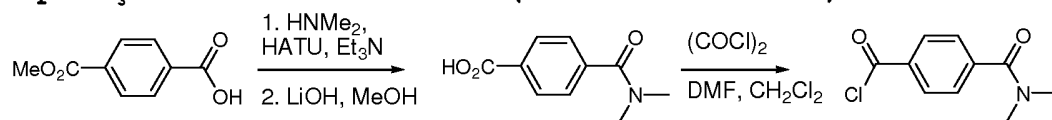


O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação AB**.

Preparação AL. Cloreto de 4-(2-oxoxazolidin-3-il)benzoílo



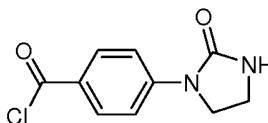
O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação AB**.

Preparação AM. Cloreto de 4-(dimetilcarbamoil)benzoílo

Etapa AM1: A uma solução de **ácido 4-(metoxycarbonil)benzóico** (100 mg, 0,555 mmol) em THF (5 ml) foram adicionados HATU (211 mg, 0,555 mmol), dimetilamina (0,278 ml, 0,555 mmol) e trietilamina (0,077 ml, 0,555 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporada para remover o solvente. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (10ml), lavado com água (3x), salmoura. Seco (Na_2SO_4), e evaporado para fornecer 4-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (100 mg, 0,458 mmol, 83% de rendimento) como sólido. ^1H -RMN (CD_3OD , 500 MHz): δ 8,10 (1H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 3,94 (3H, s), 3,13 (3H, s), 2,99 (3H, s), m/e (M+H): 208,1

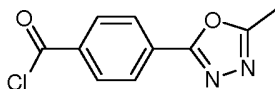
Etapa AM2: A uma solução de 4-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (100 mg, 0,483 mmol, bruto da preparação acima) em MeOH (4 ml) foi adicionado LiOH (1 ml, 3,00 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Evaporada para remover o solvente. O resíduo foi dissolvido em água (3 ml), neutralizado com HCl a 6 M para pH = 3, extraído com EtOAc (3x). A camada orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4) e evaporada para fornecer ácido 4-(dimetilcarbamoil)benzóico (64 mg, 0,315 mmol, 65,2% de rendimento) como sólido, que foi utilizado para a reação seguinte diretamente.

Etapa AM3: O composto do título foi preparado a partir do produto de **Etapa AM2** por analogia à **Preparação AB**.

Preparação AN. Cloreto de 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzoílo

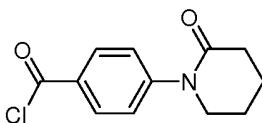
O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação AB.**

Preparação AO. Cloreto de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoílo



O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação T.**

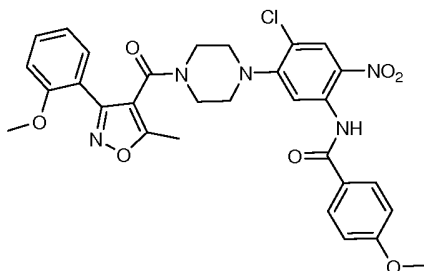
Preparação AP. Cloreto de 4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoílo



O composto do título foi preparado por analogia à **Preparação AB.**

Exemplo 1

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida

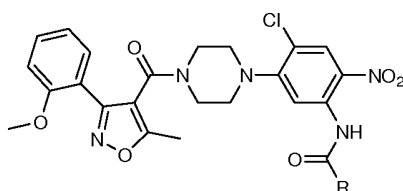


Uma mistura de (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona (16 mg, 0,034 mmol, **Preparação L**), cloreto de 4-metoxibenzoílo (12 mg, 0,068 mmol), DMAP (6 mg, 0,034 mmol), e BEMP (19 mg, 0,068 mmol) em DCE (1 ml) foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. Arrefecida até temperatura ambiente, a mistura foi tratada com piperidina (0,3 ml) durante 1 hora e concentrada em vácuo. A purificação de HPLC forneceu o composto do título (15,7 mg, 0,025 mmol, 74,9% de rendimento).

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 11,54 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,96 (2H, d, $J=8,85\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J=7,63\text{Hz}$),

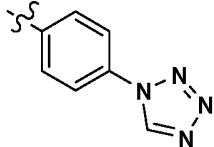
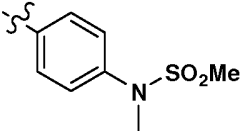
7,50 (1H,t, J=8,53Hz), 7,13 (1H,t, J=8,53Hz), 7,04 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,53 (2H,s), 3,27 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,59 (3H, s), HPLC/MS (Método I): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 606; R_t = 1,74 minutos.

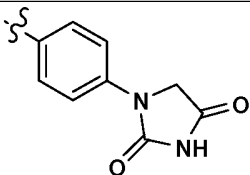
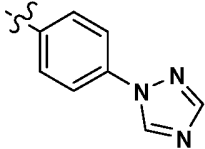
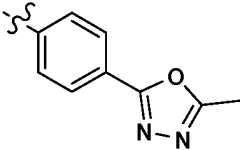
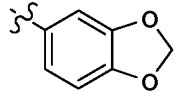
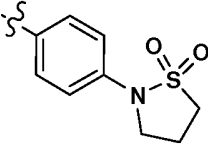
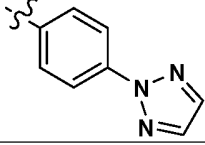
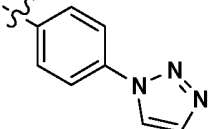
Exemplos 2 a 40

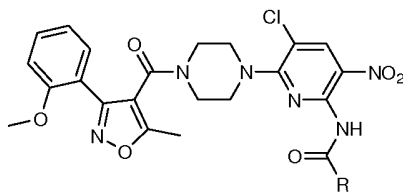


Os exemplos 2 a 40 foram sintetizados por analogia ao Exemplo 1, substituindo a Preparação de Cloreto de Ácido apropriada por cloreto de 4-metoxibenzoílo.

Exemplo	R	Preparação de cloreto de ácido	MH ⁺	RT	Método de LC/MS
2	Fenilo	Comercial	598 (MNa ⁺)	1,71	I
3	4-clorofenilo	Comercial	610	1,83	I
4	tiofen-2-ilo	Comercial	604 (MNa ⁺)	1,66	I
5	tiazol-2-ilo	Comercial	583	1,38	I
6	Ciclopentilo	Comercial	568	1,48	I
7	pirid-2-ilo	Comercial	577	1,42	I
8	fur-2-ilo	Comercial	566	1,62	I
9	Ciclobutilo	Comercial	554	1,64	I
10	5-clorotiofen-2-ilo	Comercial	638 (MNa ⁺)	1,83	I
11	4-metiltiofenilo	Comercial	644 (MNa ⁺)	1,81	I
12	Ciclopropilo	Comercial	540	1,52	I
13	4-difluorometoxifenilo	Comercial	642	1,72	I
14	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	Comercial	641,26 (MNa ⁺)	1,77	I
15	4-etoxifenilo	Comercial	620	1,81	I

16	tiofen-3-ilo	Comercial	604 (MNa+)	1,65	I
17	4-metil-tiofen-2-ilo	Comercial	596	1,77	I
18	5-metilisoxazol-2-ilo	Comercial	603 (MNa+)	1,63	I
19	tiazol-4-ilo	Comercial	583	1,57	I
20	p-CO ₂ Me-fenilo	Comercial	656 (MNa+)	1,68	I
21	pirazin-2-ilo	Comercial	578	1,51	I
22	4-cianofenilo	Comercial	601	1,6	I
23	4-acetamidofenilo	Comercial	633	1,45	I
24	4-metilfenilo	Comercial	612 (MNa+)	1,78	I
25	4-etilfenilo	Comercial	604	1,89	I
26	4-trifluorometilfenilo	Comercial	644	2,16	J
27	4-nitrofenilo	Comercial	621	1,66	I
28	4-fluorofenilo	Comercial	594	1,7	I
29	5-bromopirid-2-ilo	Comercial	657	2,21	J
30	4-(N,N-dietilamino) fenilo	Comercial	669 (MNa+)	1,77	I
31	5-trifluorometilpirid-2-ilo	Comercial	646	2,19	M
32	3-fluoro-4-metoxifenilo	Comercial	625	2,05	M
33	2,4-difluorofenilo	Comercial	678	2,34	M
34		U	645	1,81	M
35		V	684	1,88	M

36		Z	675	1,73	M
37		T	644	1,81	M
38		AO	658	1,72	I
39		Comercial	620	2,09	J
40		W	695	1,91	M
41		AA	643	2,17	J
42		X	643	1,81	M

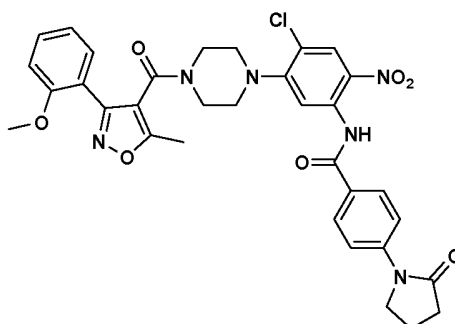
Exemplos 43 a 46

Os exemplos 43 a 46 foram sintetizados por analogia ao Exemplo 1, substituindo a Preparação AF pela Preparação L, e a Preparação de Cloreto de Ácido apropriada por cloreto de 4-metoxibenzoílo.

Exemplo	R	Preparação de cloreto de ácido	MH+	RT	Método de LC/MS
43	4-metoxifenilo	Comercial	607	2,04	A
44	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	Comercial	620	2,11	A
45	pirid-2-ilo	Comercial	578	2,88	N
46	4-acetamidofenilo	Comercial	634	1,79	C

Exemplo 47

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

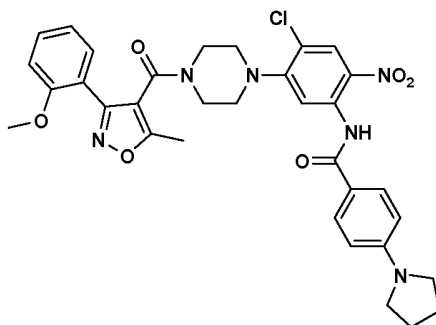


A uma solução de (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il) (3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona (**Preparação L**, 27 mg, 0,046 mmol) e ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico (18,91 mg, 0,092 mmol) em acetonitrilo (3 ml) foi adicionada triclorofosfina (12,66 mg, 0,092 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 150°C num reator de micro-ondas durante 50 minutos. Arrefecida até à temperatura ambiente, e extinta com água, evaporada para remover o solvente. O resíduo foi apreendido em EtOAc, extraído com EtOAc (3x). A camada orgânica combinada foi seca e evaporada, purificada por HPLC preparativa para fornecer N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, TFA (7,8 mg,

9,58 μmol , 20,80% de rendimento). ^1H -RMN(500 MHz, CD_3OD), δ : 11,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,81-7,94 (m, 2H), 7,61 (dd, $J=7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J=7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 8H), 2,76 (t, $J=8,2$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 659$; $R_t = 3,42$ minutos.

Exemplo 48

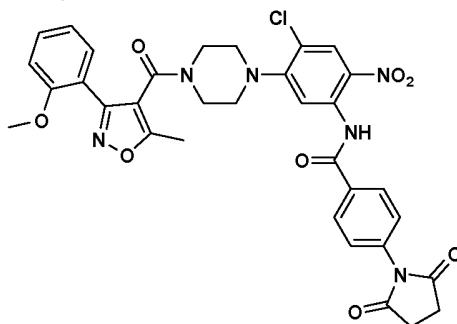
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida



Exemplo 48 foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 47**, substituindo o ácido 4-(pirrolidin-1-il)benzóico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico. HPLC/MS (Método D): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 645$; $R_t = 2,12$ minutos.

Exemplo 49

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzamida

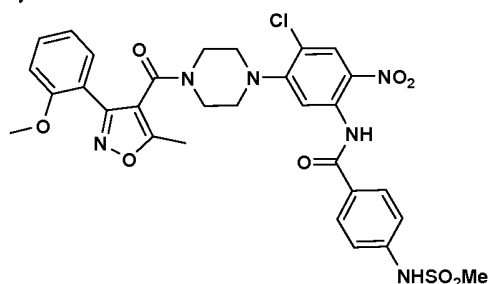


Exemplo 49 foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 47**,

substituindo ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzóico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico. HPLC/MS (Método D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673; R_t = 1,71 minutos.

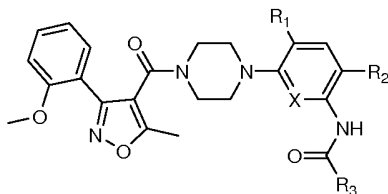
Exemplo 50

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



Exemplo 50 foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 47**, substituindo ácido 4-(metilsulfonamido)benzóico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzóico. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 669; R_t = 1,87 minutos.

Exemplos 51 a 68

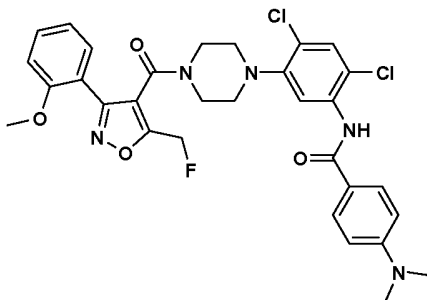


Os exemplos 51 a 68 foram sintetizados por analogia ao Exemplo 1, substituindo a Preparação de Amina apropriada pela Preparação L e a Preparação de Cloreto de Ácido apropriada por cloreto de 4-metoxibenzoílo.

Exemplo	X	R ₁	R ₂	R ₃	Preparação de amina	Preparação de cloreto de ácido	MR ⁺	RT	Método de LC/MS
51	N	Cl	Cl	clazol-2-ilo	AC	Comercial	573	1,53	I
52	N	Cl	Cl	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	AC	Comercial	631 (MNA ⁺)	1,43	I
53	CH	Cl	CH ₃	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	AD	Comercial	588	1,83	N
54	CH	Br	CH ₃	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	AE	Comercial	632, 634	1,91	J
55	CH	Cl	Cl	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	M	Comercial	606	2,35	G
56	CH	Cl	Cl	clazol-2-ilo	M	Comercial	572	2,80	S
57	CH	Cl	Cl	4-(acetamido)fenilo	M	Comercial	622	2,16	B
58	CH	Cl	Br	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	N	Comercial	652	2,04	H
59	CH	Cl	Br	fenilo	N	Comercial	609	1,58	X
60	CH	Cl	Br	4-metoxifenilo	N	Comercial	639	2,77	E
61	CH	Cl	Br	4-etoxifenilo	N	Comercial	653	2,86	E
62	CH	Cl	Br	clazol-2-ilo	N	Comercial	616	3,66	L
63	CH	Cl	Br	fur-2-ilo	N	Comercial	599	3,42	L
64	CH	Cl	Br	4-acetamidofenilo	N	Comercial	666	1,84	H
65	CH	Cl	CN	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	P	Comercial	599	1,85	H
66	CH	CN	Cl	4-metoxifenilo	R	Comercial	586	1,88	R
67	CH	Cl	CN	4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo	P	AB	639	1,71	H
68	CH	CN	NO ₂	4-(N,N-dimetilamino)fenilo	AG	Comercial	616	1,92	L

Exemplo 69

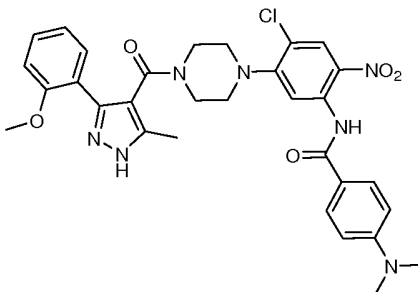
N-(2,4-dicloro-5-(4-(5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilomino)benzamida



Exemplo 69 foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 1**, substituindo a **Preparação Q** pela **Preparação L** e cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo por cloreto de 4-metoxibenzoílo. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2,02 minutos.

Exemplo 70

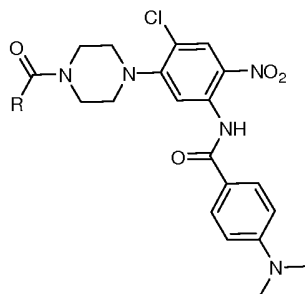
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida



A uma solução de N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida, 2 TFA (**Preparação D**, 35 mg, 0,055 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (**Preparação O**, 15,44 mg, 0,066 mmol), HATU (25,3 mg, 0,066 mmol), seguido por DIEA (0,048 ml, 0,277 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Purificada por HPLC preparativa para fornecer 14 mg (33%) do composto do título. HPLC/MS (Método SZ6): (ES+) m/z

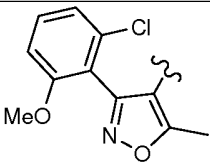
$(M+H)^+ = 618$; $R_t = 2,98$ minutos.

Exemplos 71 a 76



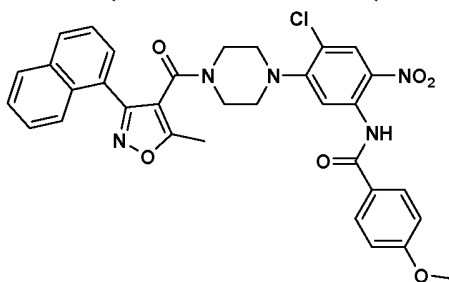
Os exemplos 71 a 76 foram preparados por analogia ao Exemplo 70, substituindo a Preparação de Heterociclo apropriado pela Preparação D.

Exemplo	R	Preparação de heterociclo	MH ⁺	RT	Método de LC/MS
71		E	622	3,07	E
72		F	621	3,18	E
73		G	618	2,11	D
74		Comercial	589	2,09	D
75		J	620	3,69	F

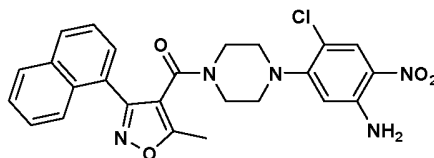
76		C	653	2,54	G
----	---	---	-----	------	---

Exemplo 77

N-(4-cloro-5-(4-(5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida

**Etapa 77A.**

(4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il) (5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-il)metanona



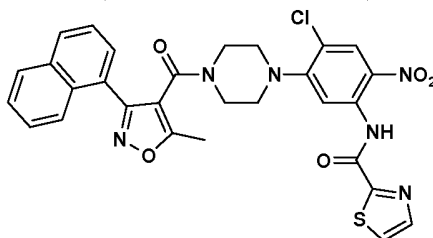
Uma mistura de ácido 3-(1-naftil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (394 mg, 1,558 mmol), 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (400 mg, 1,558 mmol, preparada como descrito em [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.]), EDC (448 mg, 2,337 mmol), e DMAP (571 mg, 4,67 mmol) em DCM (5 ml)/DMF (3 ml) foi agitada durante a noite.

Etapa 77B.

O **Exemplo 77** foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 1**, substituindo o produto da **Etapa 77A** pela **Preparação L**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2,22 minutos.

Exemplo 78

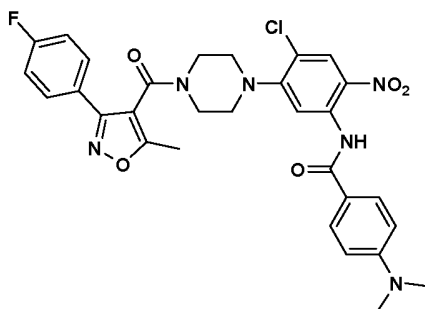
N-(4-cloro-5-(4-(5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)tiazol-2-carboxamida



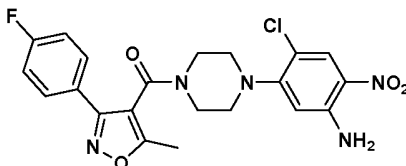
O **Exemplo 78** foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 77**, substituindo cloreto de tiazol-2-carbonilo por cloreto de *p*-metoxilbenzoílo na etapa **77B**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 603; R_t = 2,16 minutos.

Exemplo 79

N-(4-cloro-5-(4-(3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida

**Etapa 79A.**

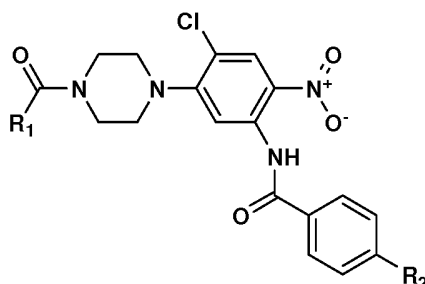
(4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il) (3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol -4-il)metanona



A **Etapa 79A** foi realizada por analogia à **Etapa 77A**, substituindo ácido 3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico por ácido 3-(1-naftil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico.

Etapa 79B.

O **Exemplo 79** foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 1**, substituindo o produto da **Etapa 79A** pela **Preparação L** e cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo por cloreto de p-metoxibenzoílo. HPLC/MS (Método I): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 629; R_t = 1,82 minutos.

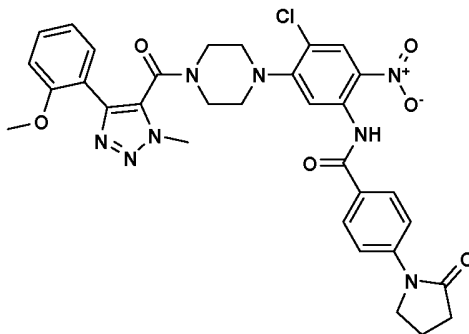
Exemplos 80 a 83

Os exemplos 80 a 83 foram sintetizados por analogia ao **Exemplo 79**, substituindo a preparação de heterociclo apropriado por ácido 3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico e o cloreto de ácido comercialmente disponível apropriado por cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo.

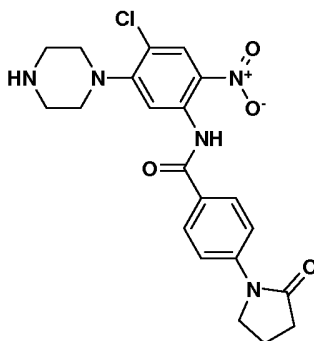
Exemplo	R ₁	R ₂	Preparação de heterociclo	MH ⁺	RT	Método de LC/MS
80		N,N-dimetilamin o	I	606	2,07	D
81		N,N-dimetilamin o	H	618	1,79	J
82		metoxi	D	605	3,27	F
83		acetamido	D	632	2,78	F

Exemplo 84

N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

**Etapa 84A.**

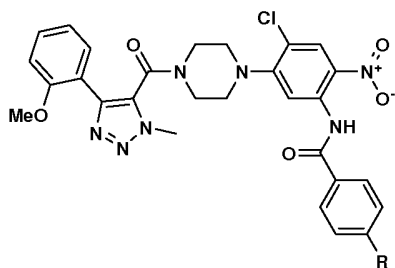
N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida foi preparado por analogia à **preparação O**, substituindo **Preparação AB** por cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo.

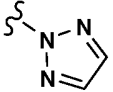
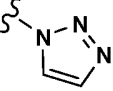
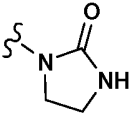
Etapa 84B.

O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 70**, substituindo a **preparação J** pela **preparação D**. HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 660; R_t = 3,24 minutos.

Exemplos 85 a 99

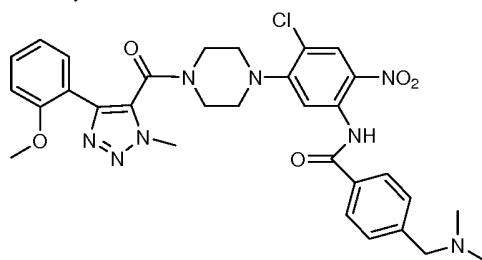
Os exemplos 85 a 99 foram preparados por analogia ao Exemplo 84, substituindo a Preparação de Cloreto de Ácido apropriado pela Preparação AB na etapa 84A.

Exemplo	R	Preparação de cloreto de ácido	MH ⁺	RT	Método de LC/MS
85	metoxi	Comercial	607	3,5 1	F
86	acetamido	Comercial	648	2,9 9	F
87		V	683	1,7 9	M
88	N-metilamino	AJ	605	3,3 8	F
89		U	644	1,7 1	M
90		AK	675	1,7 6	D
91		T	643	1,8 7	J
92		W	695	1,8 2	J
93		AL	661	1,8 1	D

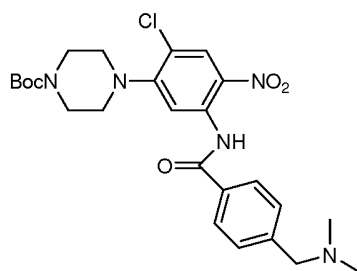
94		AA	643	1,9 6	M
95		X	643	1,8 3	J
96		AM	647	2,9 5	F
97		AN	660	2,9 8	F

Exemplo 98

N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida

**Etapas 98A**

4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

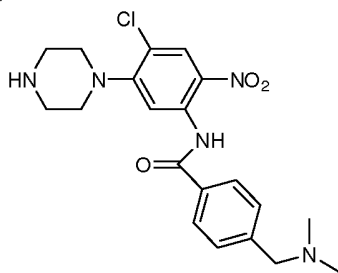


Uma mistura de 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,280 mmol), cloreto de 4-(clorometil)benzoílo (106 mg, 0,561 mmol), BEMP (154 mg, 0,561 mmol), e DMAP (34 mg, 0,28 mmol) em acetonitrilo (2 ml) foi aquecida durante a noite a 80 °C. Arrefecida, tratada com 0,5 ml de dimetilamina em

água (40%) durante 2 horas. A purificação de HPLC forneceu 4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 0,165 mmol).

Etapa 98B.

N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



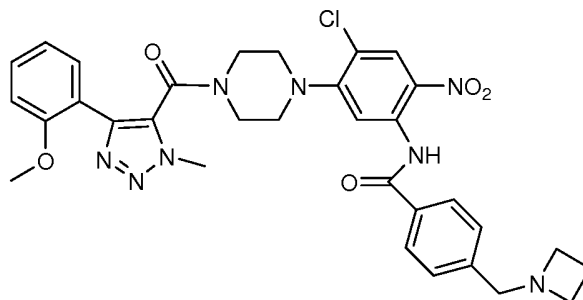
4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi agitado em TFA/DCM (50%) durante 1 hora. Após o solvente ser removido, o resíduo foi seco em vácuo durante a noite.

Etapa 98C.

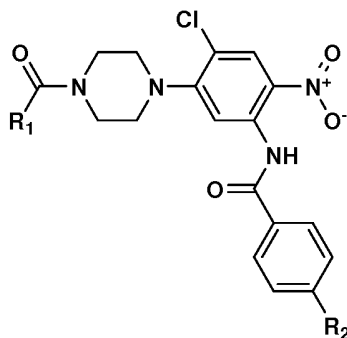
Uma mistura de ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (44,7 mg, 0,192 mmol), N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida (85 mg, 0,160 mmol), HATU (79 mg, 0,208 mmol), e DMAP (78 mg, 0,639 mmol) em NMP (2 ml) foi agitada durante 3 horas. A purificação por HPLC, em seguida a purificação em coluna de sílica forneceu o composto do título (28 mg, 0,041 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 11,62 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,06 (2H, d, $J=8,24\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J=7,24\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J=7,93\text{Hz}$), 7,43 (1H, t, $J=8,24\text{Hz}$), 7,13 (1H, t, $J=7,32\text{Hz}$), 7,01 (1H, d, $J=7,24\text{Hz}$), 4,28 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,25 (4H, s), 2,83 (6H, s), 2,68 (2H, m). HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z ($M+H$) $^+$ = 633; R_t = 1,52 minutos.

Exemplo 99

4-(azetidin-1-ilmetil)-N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)benzamida

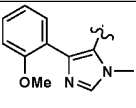
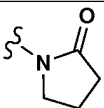
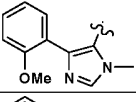
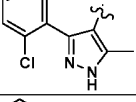
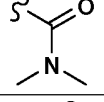
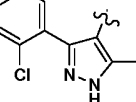
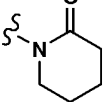
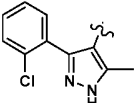
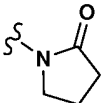
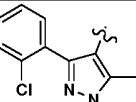
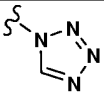


O composto do título foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 98**, substituindo azetidina por dimetilamina na etapa **98A**. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 1,36 minutos.

Exemplos 100 a 106

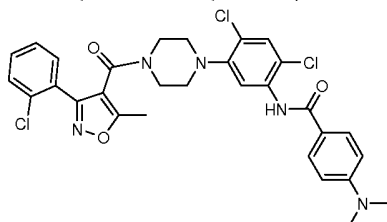
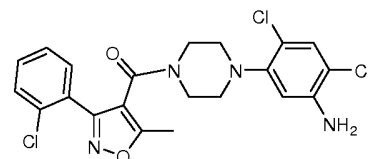
Os exemplos 100 a 106 foram preparados por analogia ao **Exemplo 84**, substituindo a Preparação de Cloreto de Ácido apropriado pela Preparação AB e a Preparação de Heterociclo apropriado pela Preparação J.

Exemplo	R ₁	R ₂	Preparação de heterociclo	Preparação de cloreto de ácido	MH ⁺	RT	Método de LC/MS
100			D	AB	659	2,99	F

101			H	AB	659	2,59	F
102		metoxi	H	Comercial	605	2,73	F
103			E	AM	650	2,86	F
104			E	AP	676	3,01	F
105			E	AB	662	3,14	F
106			E	U	647	2,16	J

Exemplo 107

N-(2,4-dicloro-5-(4-(3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il) fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

**Etapa 107A**

(4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)(3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona foi preparado por analogia à **Preparação M**, substituindo o ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico por ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico na etapa **M5**.

Etapa 107B

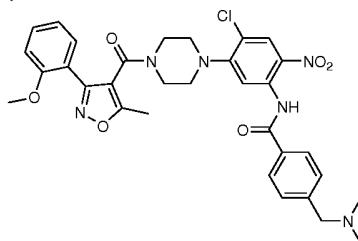
O composto do título foi preparado por analogia ao

Exemplo 1, substituindo cloreto de N,N-dimetilaminobenzoílo por cloreto de *p*-metoxibenzoílo.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,89 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,59 – 7,63 (1 H, m), 7,46 – 7,58 (5 H, m), 6,87 (2 H, d, $J=9,0$ Hz), 3,74 (2 H, l, s,), 3,40 (2 H, l, s,), 3,09 (6 H, s), 2,93 (2 H, l, s,), 2,58 (3 H, s), 2,43 (2 H, l, s,). HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{Na})^+ = 612$; $R_t = 2,12$ minutos.

Exemplo 108

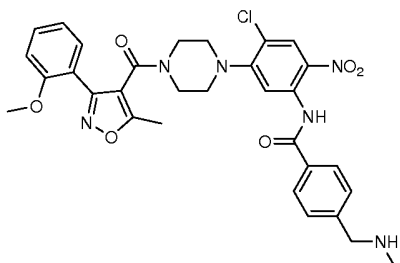
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



Uma mistura de **Preparação L** (20 mg, 0,042 mmol), cloreto de 4-(clorometil)benzoílo (16 mg, 0,084 mmol), BEMP (23 mg, 0,084 mmol) e DMAP (5,2 mg, 0,042 mmol) em DCE (1 ml) foi aquecida durante 4 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, tratada com dimetilamina (0,3 ml, 50% em água) e agitada durante 3 horas. A purificação de HPLC forneceu o composto do título como seu sal de TFA (20,6 mg, 0,027 mmol, 64,4% de rendimento). ^1H -RMN (CD_3OD , 500 MHz): δ 8,26 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,12 (2H, d, $J=8,24\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J=8,24$ Hz), 7,54 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,04 (3H, m), 4,45 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,31 (4H, s), 3,15 (2H, s), 2,91 (6H, s), 2,55 (3H, s). HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 634$; $R_t = 1,39$ minutos.

Exemplo 109

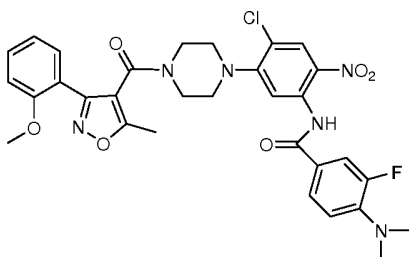
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((metilamino)metil)benzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 108**, substituindo metilamina por dimetilamina. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 619; R_t = 1,33 minutos.

Exemplo 110

4-(azetidín-1-il)-N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil) piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-3-fluorobenzamida



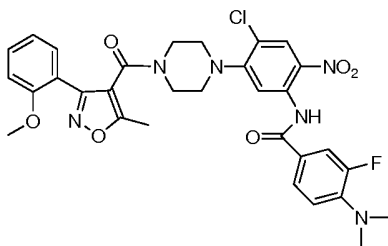
Uma mistura de **Preparação L** (12 mg, 0,025 mmol), cloreto de 3,4-difluorobenzoílo (22,45 mg, 0,127 mmol), BEMP (34,9 mg, 0,127 mmol), e DMAP (3,11 mg, 0,025 mmol) em DCE (1 ml) foi aquecida durante 3 horas. A mistura de reação foi arrefecida e tratada com azetidina (72,6 mg, 1,271 mmol) durante a noite. Purificação de HPLC forneceu o composto do título como o seu sal de TFA (4,5 mg, 5,78 μmol, 22,73% de rendimento).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 11,47 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,61 (3H, m), 7,50 (1H, t, J=8,85Hz), 7,13 (1H, t, J=7,32Hz), 7,03 (1H, d, J=8,24Hz), 6,47 (1H, t, J=8,85), 4,17 (4H, t, J=9,2Hz), 3,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,35 (2H, s),

3,27 (2H, s), 3,17 (2H, s), 2,59 (3H, s), 2,45 (2H, m).
HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 649; R_t = 2,26 minutos.

Exemplo 111

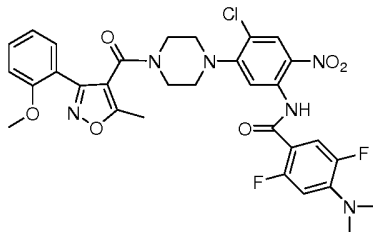
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)-3-fluorobenzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 110**, substituindo dimetilamina por azetidina. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 637; R_t = 2,18 minutos.

Exemplo 112

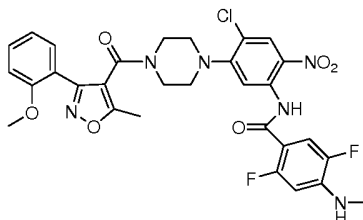
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)-2,5-difluorobenzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 110**, substituindo cloreto de 3,4,6-trifluorobenzoílo por cloreto de 3,4-difluorobenzoílo e dimetilamina por azetidina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 655; R_t = 2,25 minutos.

Exemplo 113

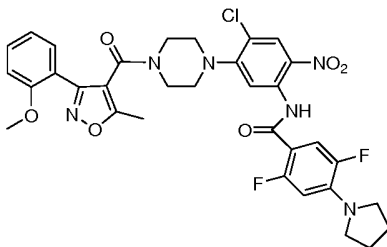
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-2,5-difluoro-4-(metilamino)benzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 112**, substituindo metilamina por dimetilamina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 641; R_t = 2,17 minutos.

Exemplo 114

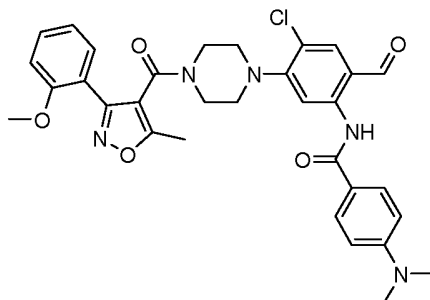
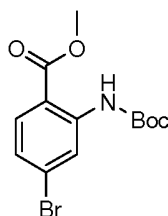
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzamida



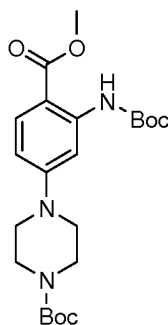
O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 112**, substituindo pirrolidina por dimetilamina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 681; R_t = 2,37 minutos.

Exemplo 115

N-(4-cloro-2-formil-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

**Etapa 115A**

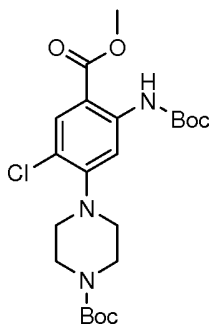
2-amino-4-bromobenzoato de metila (1,26 g) foi protegido por Boc como descrito na etapa **M1** de **Preparação M** para fornecer 0,86 g de 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)benzoato de metilo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,32 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz), 3,92 (3H, s), 1,54 (9H, s).

Etapa 115B

Azoto foi borbulhado numa mistura de 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)benzoato de metilo (0,62 g, 1,878 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,350 g, 1,878 mmol), dicicloexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-

il)fosfina (0,045 g, 0,094 mmol) e carbonato de césio (1,835 g, 5,63 mmol) em tolueno (4 ml) durante 10 minutos, seguido pela adição de diacetoxipaládio (0,013 g, 0,056 mmol). A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante duas horas. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente. Água e acetato de etilo (30 ml/ 30 ml) foram adicionados. As duas camadas foram separadas num funil separador. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com 30 ml de acetato de etilo. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (1% de EtOAc/ DCM, *R_f* 0,44) para fornecer 0,56 g (69% de rendimento) de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxycarbonil) fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,48 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,46 (1H, dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,57 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,36 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

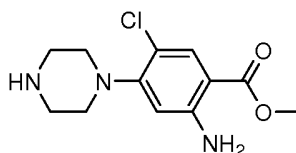
Etapa 115C



A uma solução de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,827 mmol) em DCM (4 ml) a -78 °C foi adicionado TFA (0,064 ml, 0,827 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 0 °C, seguido pela adição de NCS (110 mg, 0,827 mmol) e MeOH (2,000 ml). A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (2% de EtOAc/ DCM, *R_f* 0,50) para fornecer 150 mg (77% de rendimento) de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-

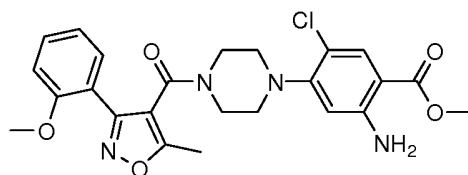
(metoxycarbonil) fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,31 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,61 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,14 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa 115D

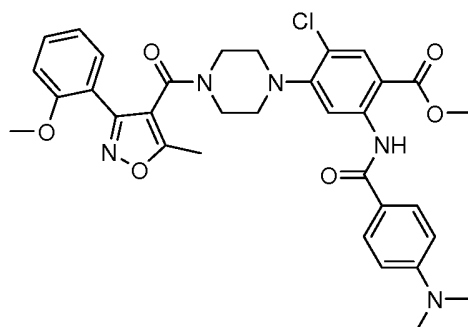


Uma solução de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,277 mmol) e TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) em DCM (0,4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado em vácuo para fornecer 89 mg de 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo. HPLC/MS mostrou MS (ESI+) (m/z) 270 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

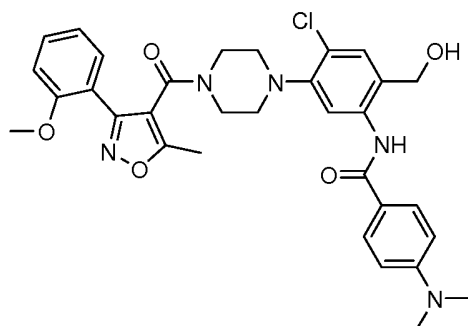
Etapa 115E



Ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico e 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (sal de TFA) foram acoplados sob as condições descritas na **Preparação M** para fornecer 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,82 (1H, s), 7,60-7,47 (2H, m), 7,13-6,97 (2H, m), 6,01 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,99 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,42 (2H, s).

Etapas 115F

A mistura de reação de 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (27,5 mg, 0,057 mmol), cloreto de 4-(dimetilamino)benzoílo (52,1 mg, 0,284 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,693 mg, 5,67 μ mol) e 2-terc-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (78 mg, 0,284 mmol) em DCE (1,5 ml) foi agitada a 80 °C durante 6 horas. O produto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA MeOH/H₂O) para fornecer 25 mg (49% de rendimento) de 5-cloro-2-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,06 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,05-7,99 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,53-7,46 (1H, m), 7,15-6,99 (4H, m), 3,95 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,15 (6H, s), 2,59 (3H, s).

Etapas 115G

A uma solução de 5-cloro-2-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-

metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (108 mg, 0,171 mmol) em MeOH (1 ml) e THF (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado boroidreto de sódio (32,3 mg, 0,854 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada a 40 °C durante 2 horas. O produto foi purificado por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O-acetato de amônio a 10 mM) para fornecer 90 mg (81% de rendimento) de *N*-(4-cloro-2-(hidroximetil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida.

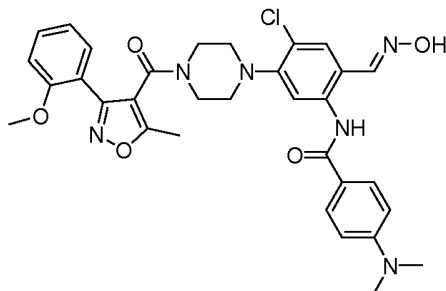
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,39 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,84 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz), 7,52-7,45 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,11-6,99 (2H, m), 6,74 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,97 (2H, s), 3,07 (6H, s), 2,57 (3H, s), 2,46 (2H, s).

Etapa 115H

Uma solução de *N*-(4-cloro-2-(hidroximetil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida (60 mg, 0,099 mmol) em DCM (1,2 ml) foi adicionada ao PCC (300 mg, 0,278 mmol) num frasco de 8 ml. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. O PCC em alumina básica foi removido por filtração. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (EtOAc/ DCM, 20% de gradiente a 40%, *R*_f 0,66) para fornecer 11,0 mg do composto do título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,00 (1H, s), 9,77 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,97 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,61-7,56 (2H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,15-6,99 (2H, m), 6,77 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,26 (2H, s), 3,17 (2H, s), 3,09 (6H, s), 2,59 (3H, s), HPLC/MS (Método H): (ES+) *m/z* (*M*+H)⁺ = 602; *R*_t = 2,07 minutos.

Exemplo 116

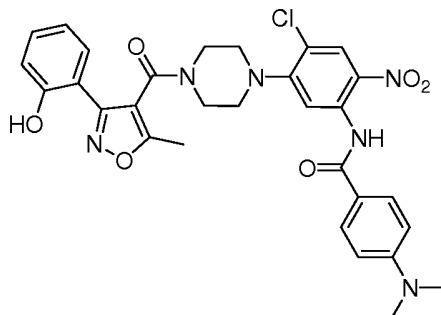
(E)-N-(4-cloro-2-((hidroxiimino)metil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida



A mistura de reação de N-(4-cloro-2-formil-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida (**Exemplo 115**, 7,7 mg, 0,013 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,8 mg, 0,026 mmol) e trietilamina (3,6 μ L, 0,026 mmol) em DMF (1,2 ml), MeOH (0,240 ml) e DCM (0,240 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10 mM de NH_4OAc / AcCN / H_2O) para fornecer 2,7 mg do composto do título. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (1 H, l, s.), 8,48 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, $J=9,0$ Hz), 7,58 (1 H, s), 7,55 – 7,44 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,10 (1 H, t, $J=7,5$ Hz), 6,81 (2 H, d, $J=9,0$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,03 (6 H, s). HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 617$; $R_t = 1,98$ minutos.

Exemplo 117

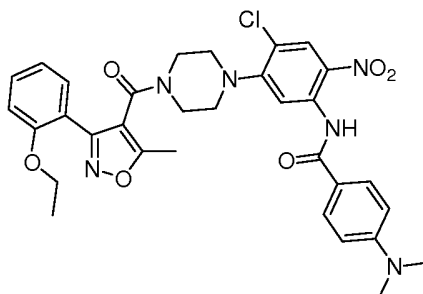
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida



Ao *N*-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida (**Exemplo 14**, 50 mg, 0,081 mmol) em 7 ml de DCM a -78 °C foi adicionado 0,24 ml de tribrometo de boro a 1,0 M em DCM. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado em vácuo e o produto foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrilo/água, NH₄OAc a 10 mM) para fornecer 42 mg do composto do título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,52 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,90 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,45-7,33 (2H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,04-6,95 (1H, m), 6,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,07-4,00 (2H, m), 3,38 (4H, s), 3,12 (6H, s), 2,99 (2H, s), 2,57 (3H, s). HPLC/MS (Método G): (ES+) *m/z* (M+H)⁺ = 605; *R*_t = 2,29 minutos.

Exemplo 118

***N*-(4-cloro-5-(4-(3-(2-etoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida**



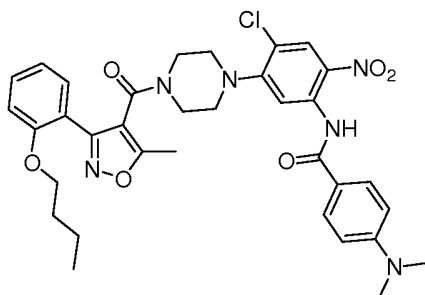
À solução de *N*-(4-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida (**Exemplo 117**, 17 mg, 0,028 mmol), etanol (2,461 µL, 0,042 mmol) e tri-*n*-butil fosfina (10,40 µL, 0,042 mmol) em THF (2 ml) a 0 °C foi adicionado DIAD (8,19 µL, 0,042 mmol). A mistura de reação foi agitada em 0 °C durante 3 minutos, e à temperatura ambiente durante a noite.

O solvente foi evaporado em vácuo. O produto foi purificado por HPLC preparativa (0,1% de TFA, MeOH/ H₂O) para fornecer

6 mg do composto do título. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,48 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,90 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,58-7,43 (2H, m), 7,14-6,98 (2H, m), 6,78 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,79 (2H, s), 3,25-3,12 (4H, m), 3,10 (6H, s), 2,60 (3H, s), 2,47 (2H, s). HPLC/MS (Método B): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 633$; $R_t = 2,94$ minutos.

Exemplo 119

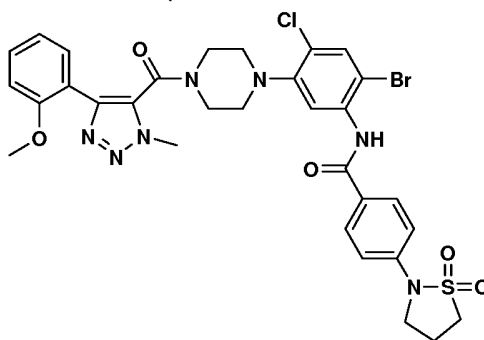
N-(5-(4-(3-(2-butoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida



O composto do título foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 118**, substituindo n-butanol por etanol. HPLC/MS (Método B): (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 647$; $R_t = 3,14$ minutos.

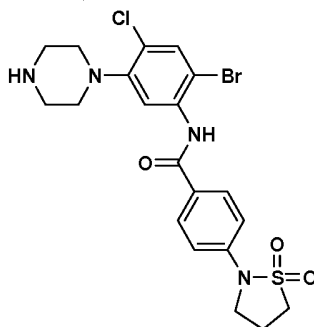
Exemplo 120

N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil) piperazin-1-il)-2-bromofenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida



Etapa 120A

N-(4-cloro-2-bromo-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) benzamida



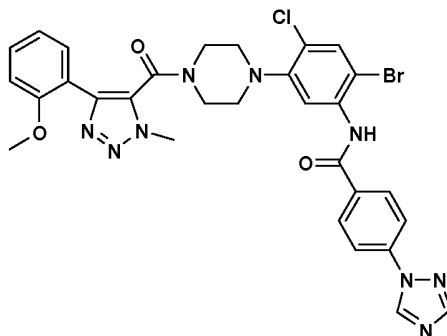
N-(4-cloro-2-bromo-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida foi preparado por analogia à preparação **O**, substituindo **Preparação AI** pelo produto da **Etapa O1** e **Preparação W** por cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo.

Etapa 120B

O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 70**, substituindo a **Preparação J** pela **Preparação D**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 730; R_t = 1,75 minutos.

Exemplo 121

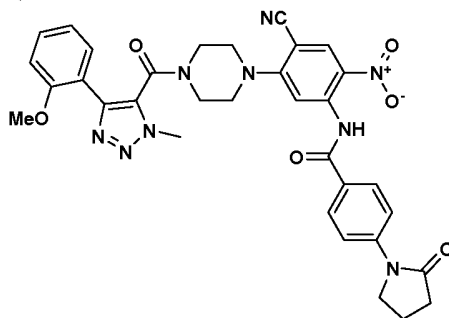
N-(2-bromo-4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



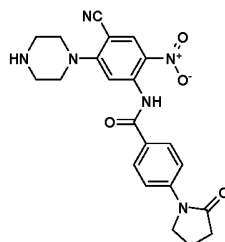
O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 120**, substituindo a **Preparação Y** pela **Preparação W** na etapa **120A**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 678; R_t = 1,77 minutos.

Exemplo 122

N-(4-ciano-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil) piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

**Etapa 122A**

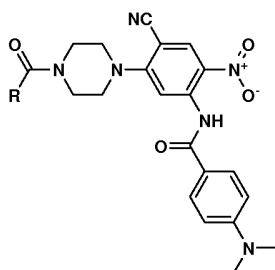
N-(4-ciano-2-nitro-5-(piperazin-1-il) fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



N-(4-ciano-2-nitro-5-(piperazin-1-il) fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzamida foi preparado por analogia à preparação **O**, substituindo o produto da **Etapa AG2 da Preparação AG** pelo produto da **Etapa O1 e Preparação AB** por cloreto de N,N-dimetilbenzoílo.

Etapa 122B

O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 70**, substituindo a **Preparação J** pela **Preparação D**.
HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 651; R_t = 2,93 minutos.

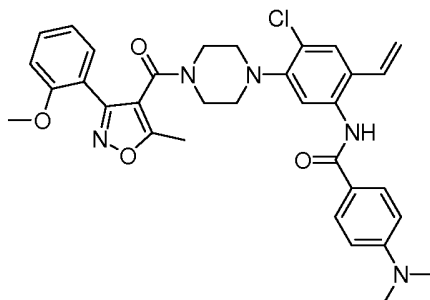
Exemplos 123 a 124

Os exemplos 123 a 124 foram preparados por analogia ao Exemplo 122, substituindo cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo pela Preparação AB e a Preparação de Heterociclo apropriado pela Preparação J.

Exemplo	R	Preparação de heterociclo	MH+	RT	Método de LC/MS
123		D	609	3,1 2	F
124		H	609	2,6 8	F

Exemplo 125

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-vinilfenil)-4-(dimetilamino)benzamida

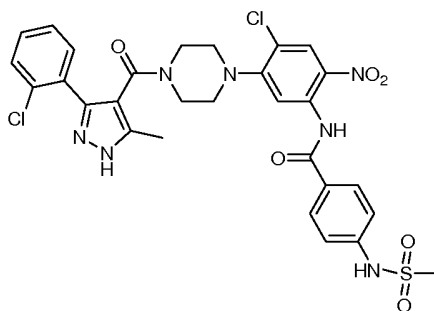


O composto do título foi sintetizado por analogia ao **Exemplo 1**, substituindo a **Preparação S** pela **Preparação O** e cloreto de 4-(N,N-dimetilamino)benzoílo por cloreto de 4-

metoxibenzoílo. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 600; R_t = 1,88 minutos.

Exemplo 126

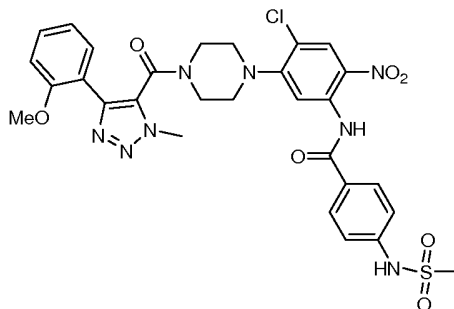
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 70**, substituindo a **Preparação AH** pela **Preparação O** e a **Preparação E** pela preparação **D**. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 670; R_t = 1,76 minutos.

Exemplo 127

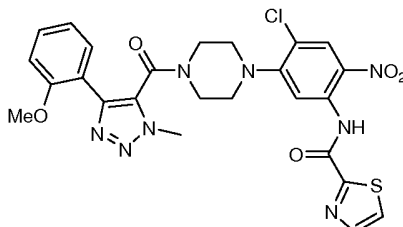
N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 126**, substituindo a **Preparação J** pela **Preparação E**. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 669; R_t = 1,82 minutos.

Exemplo 128

N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin -1-il)-2-nitrofenil)thiazol-2-carboxamida



O composto do título foi preparado por analogia ao **Exemplo 84**, substituindo cloreto de thiazol-2-carbonilo pela **Preparação AB** na etapa **84A**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 583; R_t = 1,91 minutos.

Materiais e Métodos*Células e Vírus*

Células renais caninas Madin Darby (MDCK) e influenza A/WSN/33 foram obtidos de ATCC. Influenza A/Ilhotas de Solomon /3/06 e influenza A/Brisbane/10/2007 foram obtidos do CDC.

Compostos

Os compostos teste, a 100x a concentração teste final, foram diluídos em série em DMSO em etapas de 3 vezes. Um ul de composto diluído foi adicionado a cada poço de uma placa de 96 poços.

Ensaio antivirais

Para ensaios antivirais, as células MDCK foram ressuspensas em meio de ensaio (MEM com *pen/estrep* mais 0,125% de BA (albumina bovina) e 1 ug/ml de tripsina tratada com TPCK) a 4,5 x 10⁵ células por ml. O vírus foi adicionado para a multiplicidade final de infecção (MOI) de 0,001 unidades formadoras de placa por célula e 100 ul foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços (1ul de composto/poço). Para ensaios de citotoxicidade, apenas células foram adicionadas às placas de ensaio. 48 horas após infecção, a replicação viral na presença de inibidor

foi determinada avaliando-se a atividade de neuraminidase viral (NA) por meio da ativação do substrato extinto ácido 2'-(4-metilumbelliferil)- α -D-N-acetilneuramínico (MUNANA). Uma solução de substrato de 5x foi adicionada para produzir uma concentração final de 100 uM de MUNANA, MES a 50 mM, CaCl_2 a 2 mM e 0,25% de NP-40. Após uma incubação de 30 minutos a 37 °C as placas foram lidas num leitor de placas de fluorescência fixa a 360 nm de excitação e 460 nm de emissão. A citotoxicidade foi verificada por meio de coloração das células tratadas com cristal de violeta. As células foram lavadas uma vez com PBS, coradas durante 20 minutos com violeta de cristal a 0,5% em metanol a 20%, lavadas com água e secas ao ar. 50 ul de metanol foram adicionados a cada poço para solubilizar o cristal de violeta e 50 ul de PBS foram adicionados antes da absorvência ser lida a 540 nM.

Referências

- Chen J, Deng YM. 2009. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemic. *Virol J.* 13 de Março; 6:30.
- Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Klimov AI, Gubareva LV. 2010. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pirosequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* Março; 54(3):1102-10.
- Moscona A. 2009. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med.* 5 de Março; 360(10):953-6.
- Soepandi PZ, Burhan E, Mangunnegoro H, Nawas A, Aditama TY, Partakusuma L, Isbaniah F, Malik S, Benamore R, Baird JK, Taylor WR. 2010. Clinical course of H5N1 avian influenza in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. *Chest* 09-2644.
- Zimmer SM, Burke DS. 2009. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 16

de Julho; 361(3):279-85.

Tabela de atividade 1

Exemplo	Atividade de A/H1N1/WSN	Atividade de A/H1N1/Ilhotas de Solomon	Atividade de A/H3N2/Brisbane
1	+++	+++	++
5	+++	+++	++
9	+++	++	+
14	+++	+++	+++
24	+++	+++	+
35	+++	+++	++
37	+++	+++	++
38	++	++	+++
43	++	++	+++
47	+++	+++	++
52	++	++	+
54	++	++	+
55	+++	+++	++
56	++	+	+
65	+++	++	+
66	+	+	+
68	++	+++	+++
69	++	++	+
70	+++	++	+
72	+++	+++	++
73	++	+++	++
81	+++	+++	+
84	+++	+++	+++
92	+++	+++	++
93	+++	+++	++
102	+++	++	+
120	++	++	+
122	++	++	++
124	+++	+++	+++

125	++	++	+
Chave da tabela: + = CE ₅₀ <10 uM; ++ = CE ₅₀ < 1 uM; +++ = CE ₅₀ < 0,1 uM			

Tabela de atividade 2

Exemplo	A/H5N1/Duck_MN	A/H5N1/Duck_PA	A/H5N1/Gull_PA
5	+++	+++	+++
8	++	+++	+++
11	++	+++	+++
13	++	++	+++
14	+++	++	+++
15	++	++	+++
77	++	++	+++
78	++	++	+++
93	++	++	+++
Chave da tabela: + = CE ₅₀ <10 uM; ++ = CE ₅₀ < 1 uM; +++ = CE ₅₀ < 0,1 uM			

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2004013141 A, Luke, R.W.A.; Jones, C.D.; Mc- Coull, W; Hayter, B.R. [0094] [0129]
- WO 2006067462 A [0187] [0194]
- GB 2005005007 W [0187] [0194]

Documentos de não patente citados na descrição

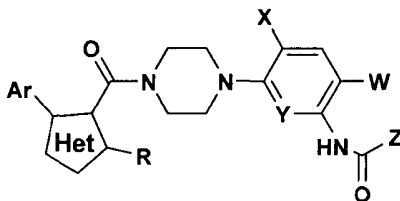
- GERALD W.ZAMPONI; STEPHANIE C. STOTZ ; RICHARD J. STAPLES ; TINA M. ANDRO ; JARED K. NELSON ; VICTORIA HULUBEI ; ALEX BLUMENFELD ; NICHOLAS R. NATALE. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 87-96 [0090]
- LILIEBRIS, C. ; LARSEN, S.D ; OGG, D. ; PALAZUK, B.J ; PLEASDALE, J.E. *J.Med.Chem.*, 2002, vol. 45, 1785 [0091]
- MARTINS, M.A.P. et al. *J. Molecular Catalysis A: Chemical*, 2007, vol. 266, 100 [0092] [0123]
- GRIGG, R.; SAVIC, V. *Chem. Commun.*, 2000, 873-874 [0093] [0121]
- SUN, H.; DIMAGNO, S. G. *J.Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, 2050-2051 [0095] [0141]
- EL KAIM,L. ; LACROIX, S. *Synlett*, 2000, vol. 3, 353-354 [0096] [0117]
- MICHELI, F.; CUGOLA, A. ; DONATI, D. ; MISSIO, A. ; PECUNIOSO, A. ; REGGIANI, A. ; TARZIA, G. *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, vol. 5 (12), 2129 [0097]
- OHMORI, J.; SAKAMOTO, S. ; KUBOTA, H. ; SHIMIZU-SASAMATA, M. *J.Med.Chem.*, 1994, vol. 37 (4), 467-475 [0101]
- ZAMPONI, G. W.; STOTZ, S. C. ; STAPLES, R. J. ; ANDRO,

- T. M. ; NELSON, J. K. ; HULUBEI, V. ; BLUMENFELD, A. ; NATALE, N. R. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 87-96 [0110]
- LILIEBRIS, C. ; LARSEN, S.D ; OGG, D. ; PALAZUK, B.J ; PLEASDALE, J.E. *J. Mecl. Chem.*, 2002, vol. 45, 1785 [0136]
 - EL-ABADELAH, M. M. ; NAZER, M. Z. ; EL-ABADLA, N. S. ; AWADALLAH, A. M. *Arian Journal of Chemistry*, 1999, vol. 11 (4), 1463-1468 [0144]
 - EL-ABADELAH, M. M. ; NAZER, M. Z. ; EL-ABADLA, N. S. ; AWADALLAH, A. M. *Asian Journal of Chemistry*, 1999, vol. 11 (4), 1463-1468 [0156] [0263]
 - OHMORI, J.; SAKAMOTO, S. *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37 (4), 467-475 [0214]
 - CHEN J; DENG YM. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemic. *Virol J. Mar*, 2009, vol. 13, 6-30 [0353]
 - DEYDE VM; SHEU TG ; TRUJILLO AA ; OKOMO- ADHIAMBO M ; GARTEN R ; KLIMOV AI ; GUBAREVA LV. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother*, March 2010, vol. 54 (3), 1102-10 [0353]
 - MOSCONA A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med.*, 05 March 2009, vol. 360 (10), 953-6 [0353]
 - SOEPANDI PZ; BURHAN E; MANGUNNEGORO H ; NAWAS A ; ADITAMA TY ; PARTAKUSUMA L ; ISBANIAH F ; MALIK S ; BENAMORE R ; BAIRD JK. Clinical course of H5N1 avian influenza in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. *Chest* 09-2644, 2010 [0353]
 - ZIMMER SM; BURKE DS. Historical perspective-- Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.*, 16 July 2009, vol. 361 (3), 279-85 [0353]

Lisboa, 17 de Março de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula I, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo:



(I)

em que Het é um heterociclo de 5 a 6 membros com -N, -O, ou -S adjacente ao substituinte - Ar ou adjacente ao ponto de ligação do substituinte - Ar;

Ar é arilo ou heteroarilo;

R é -CH₃, -CH₂F, ou -CH=CH₂;

W é -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, ou -CN;

X é -Cl, -CH₃, ou -CN;

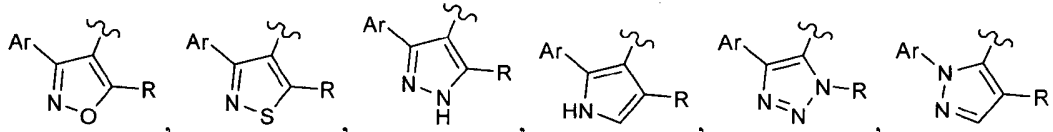
Y é -CH ou -N; e

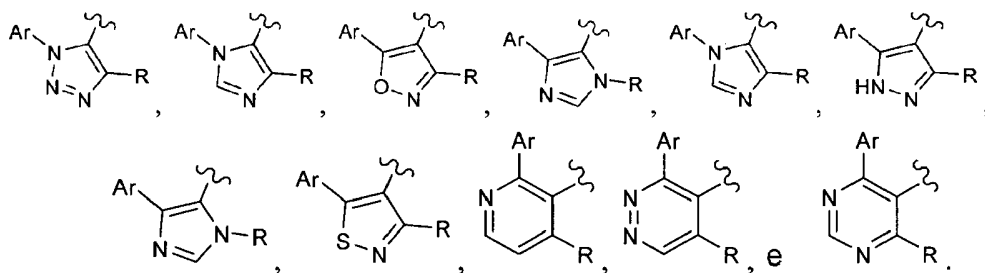
Z é C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo substituído, heteroarilo substituído, OR¹, ou NHR¹, em que R¹ é selecionado do grupo de H, arilo, heteroarilo, C₁-C₆ alquilo e C₃-C₆ cicloalquilo,

o termo "cicloalquilo" refere-se a um grupo de anel fundido ou monocíclico totalmente carbono em que um ou mais anéis não têm um sistema de pi-eletrão completamente conjugado; em que o grupo de anel fundido ou monocíclico totalmente carbono pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos substituintes que são individualmente selecionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiolhidroxil, tio-alcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro, carbonil, tiocarbonil, O-carbamil, N-carbamil, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, C-

tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalo- metanossulfonamido, trihalometanossulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureído, fosfonilo, amino e $-NR^xR^i$, o termo "arilo substituído" significa que o arilo é substituído com um ou mais grupos substituintes selecionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxí, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halogénio, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureído, amino e $-NR^xR^i$, o termo "heteroarilo substituído" significa que o heteroarilo é substituído com um ou mais grupos substituintes selecionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tioalcoxi, tiohidroxí, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halogénio, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureído, amino e $-NR^xR^i$, em que R^x e R^i são como definidos acima, e em que R^x e R^i são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, e combinado, um anel heteroalíclico de 5 ou 6 membros.

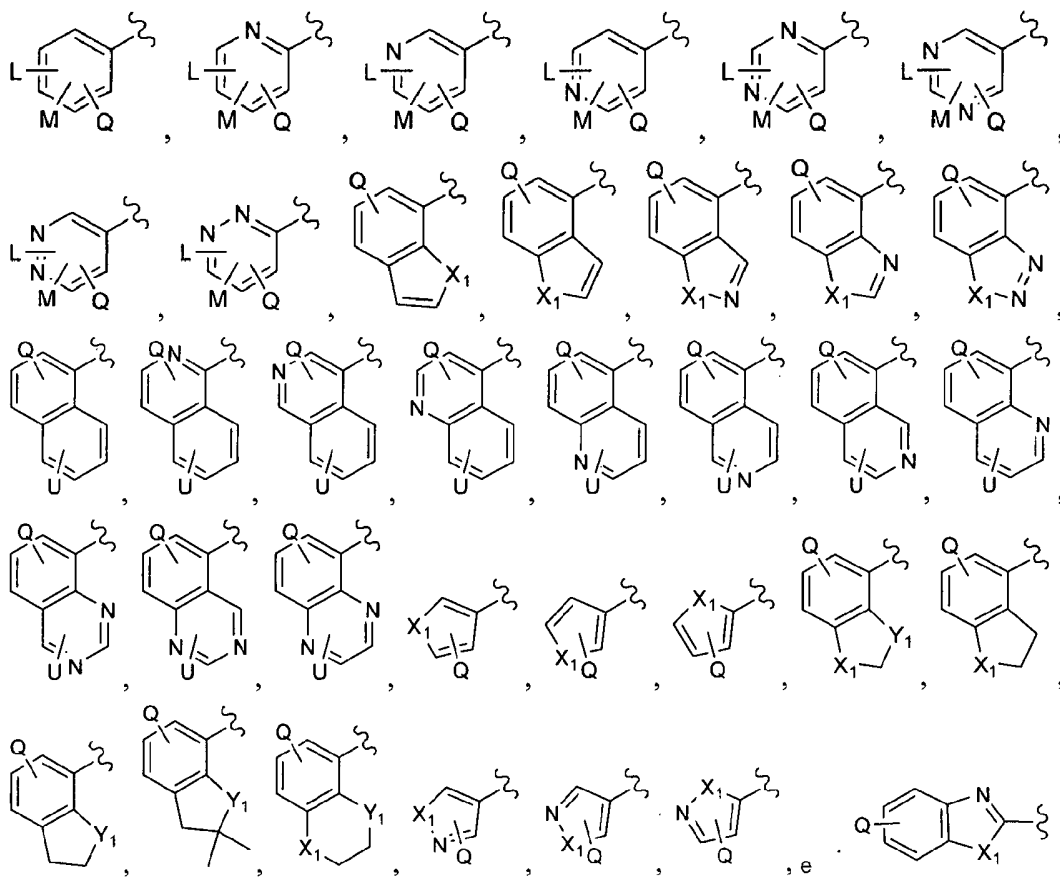
2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que Het é selecionado do grupo de:





3. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que Het é um heterociclo de 5 ou 6 membros com -N adjacente ao ponto de ligação do substituinte - Ar.

4. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar é selecionado do grupo de :



em que

L é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

M é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo,

alcoxi, alquilamino, ou amido;

Q é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

U é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

X₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂; e

Y₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, em que Ar é fenilo.

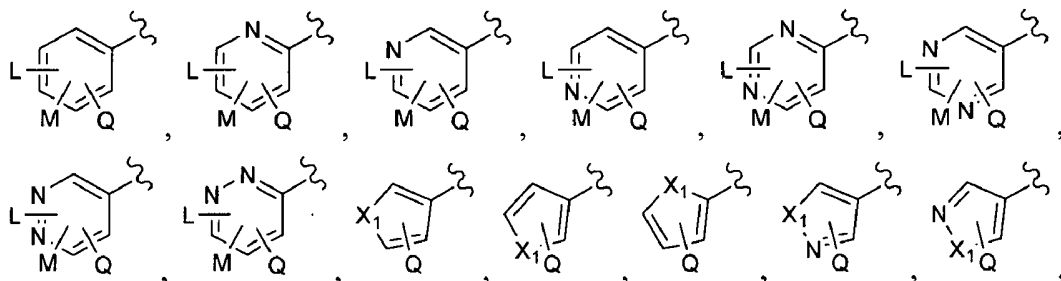
6. O composto de acordo com a reivindicação 5, em que Ar é fenilo substituído com metoxi ou hidroxilo.

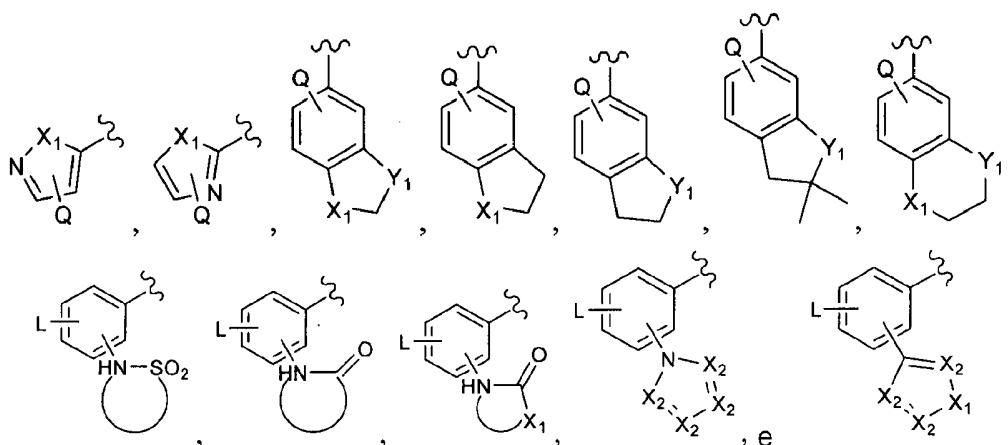
7. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que W é -NO₂, -Cl, -Br, ou -CN.

8. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é -Cl ou -CN.

9. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é -CH ou -N e Ar é fenilo substituído com metoxi ou hidroxilo.

10. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que Z é arilo substituído ou heteroarilo substituído que é selecionado do grupo de:





em que

L é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

M é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

Q é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

U é H, halogénio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, ou amido;

X₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂;

X₂ é N ou CH; e

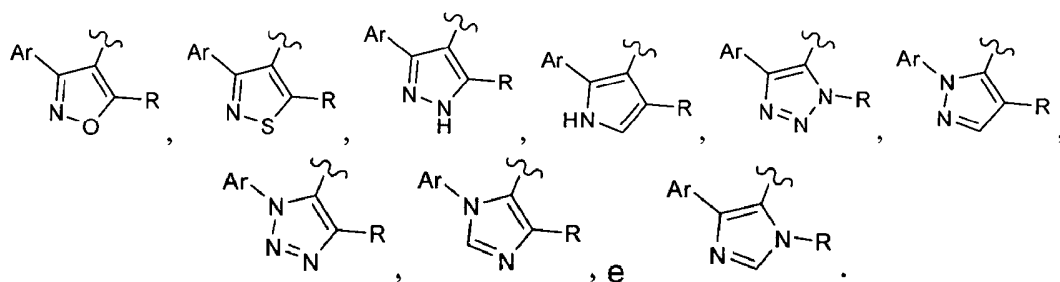
Y₁ é O, NH, N-alquilo, N-arilo, S ou CH₂.

11. O composto de acordo com a reivindicação 10, em que Z é fenilo substituído.

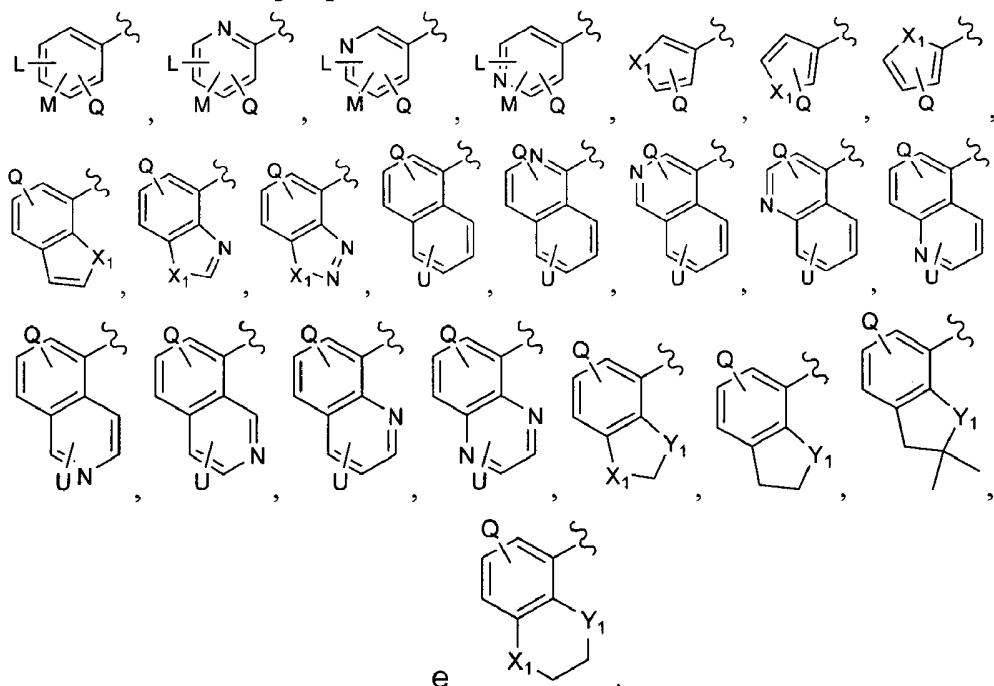
12. O composto de acordo com a reivindicação 11, em que o dito fenilo é substituído com um componente contendo azoto.

13. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é -CH₃ ou -CH₂F.

14. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que Het é selecionado do grupo de:



15. O composto de acordo com a reivindicação 4, em que Ar é selecionado do grupo de:



16. O composto de acordo com a reivindicação 7, em que W é -NO₂, -Cl, ou -Br.

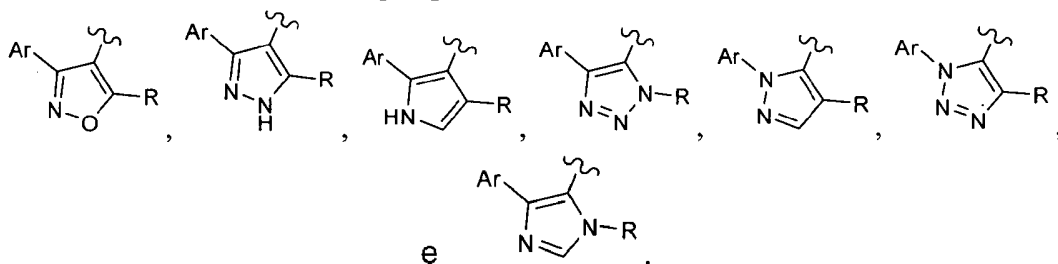
17. O composto de acordo com a reivindicação 8, em que X é -Cl.

18. O composto de acordo com a reivindicação 9, em que Y é -CH ou -N.

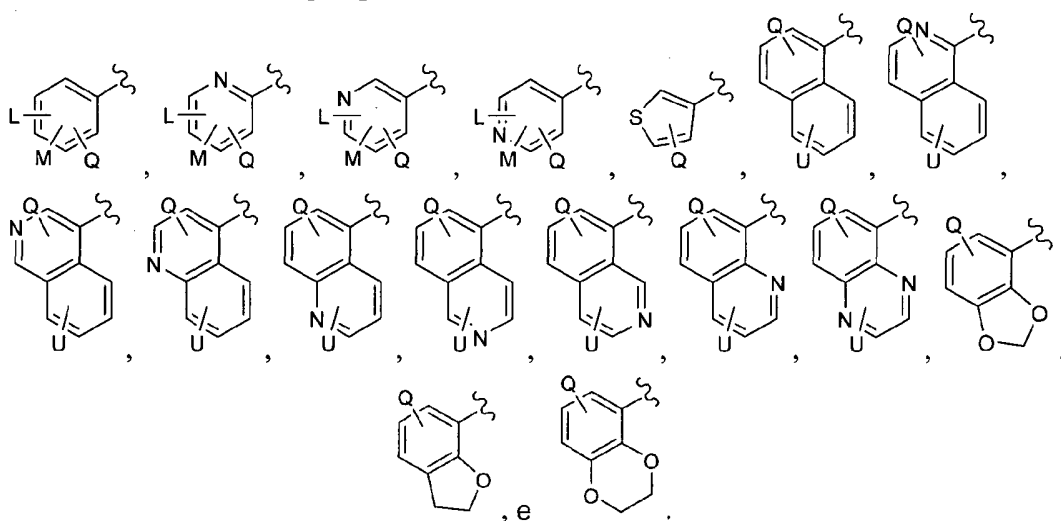
19. O composto de acordo com a reivindicação 13, em que R é -CH₃.

20. O composto de acordo com a reivindicação 14, em que

Het é selecionado do grupo de:



21. O composto de acordo com a reivindicação 15, em que Ar é selecionado do grupo de:



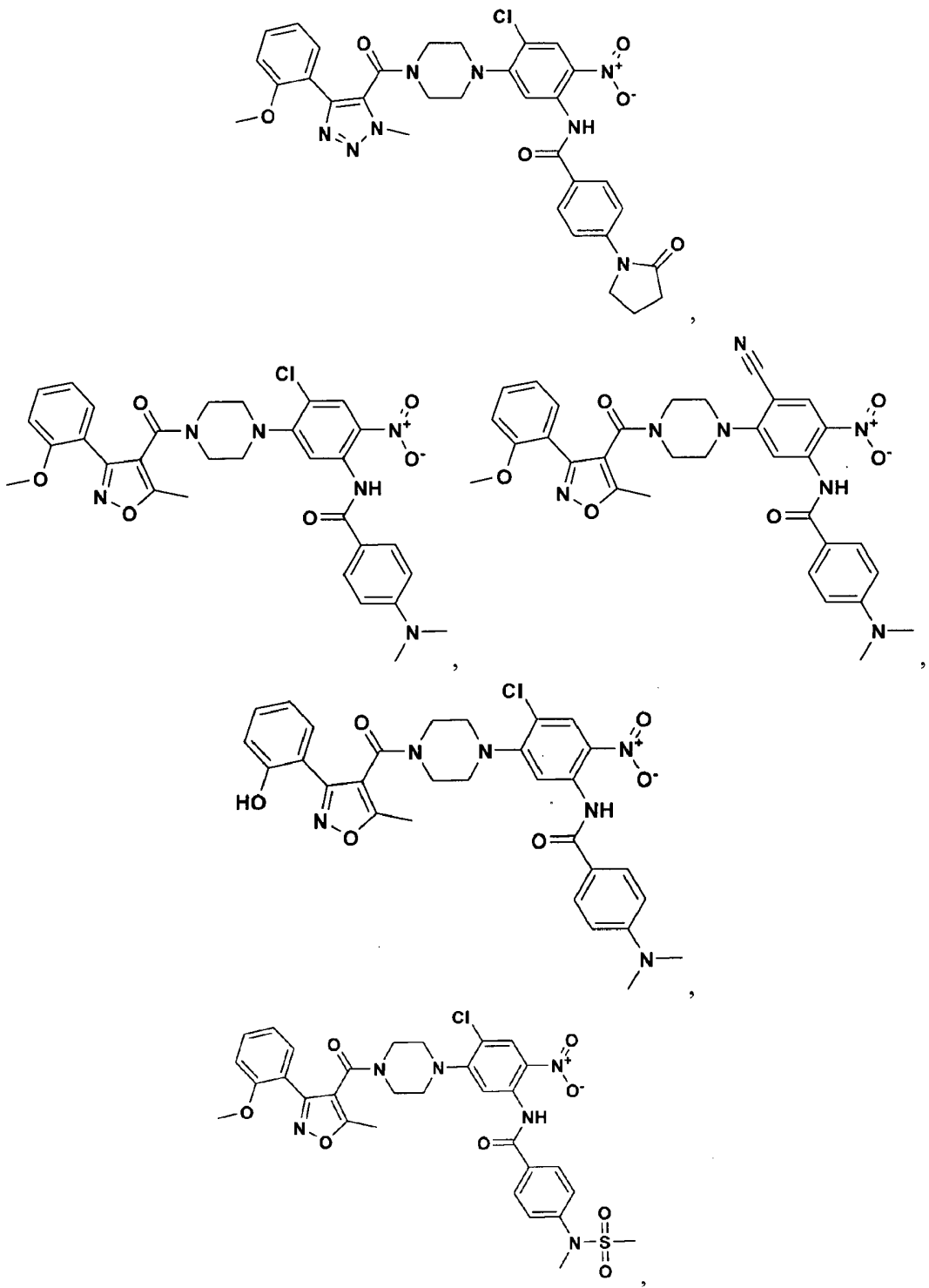
22. O composto de acordo com a reivindicação 21, em que Ar é fenilo.

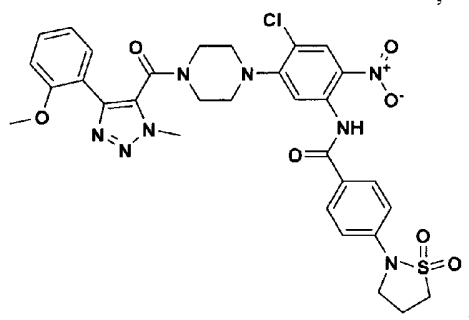
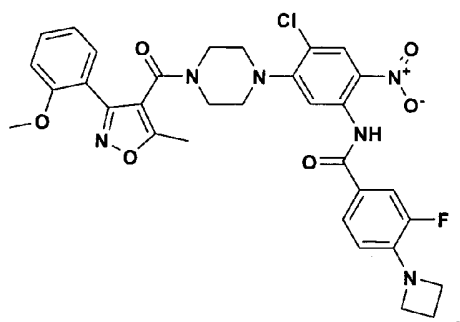
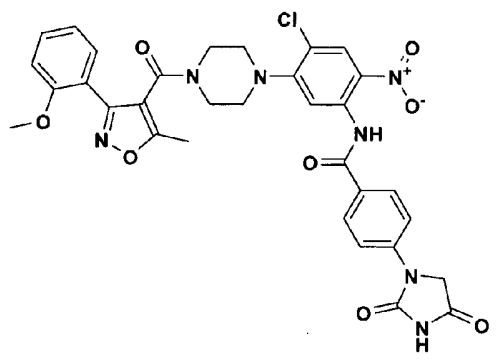
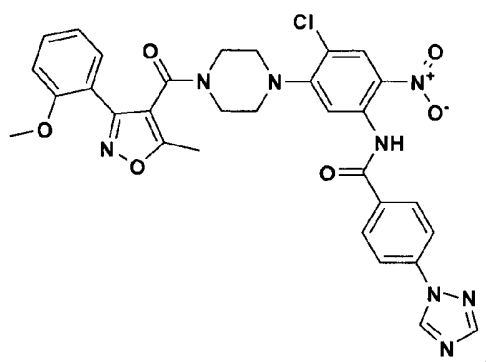
23. O composto de acordo com a reivindicação 22, em que Ar é fenilo substituído com metoxi ou hidroxilo.

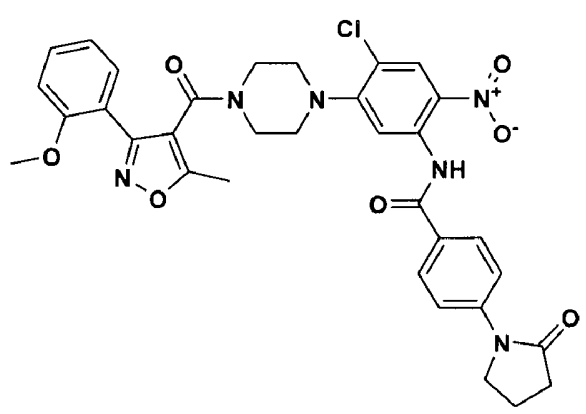
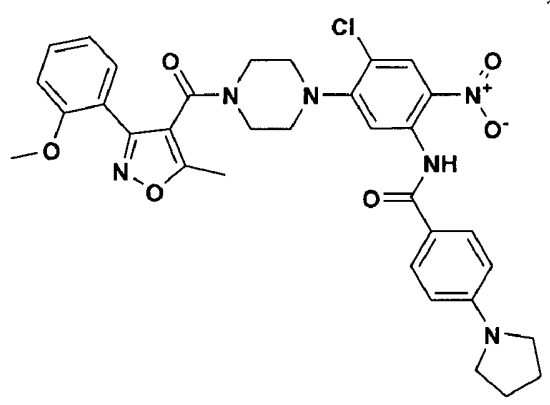
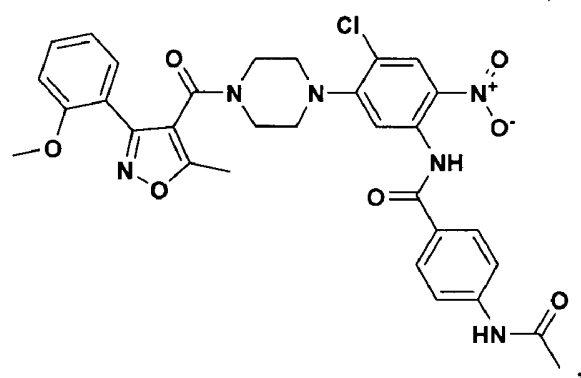
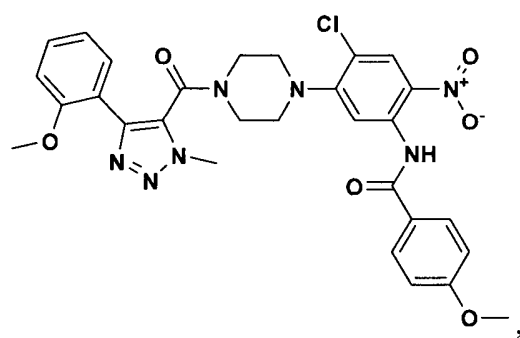
24. O composto de acordo com a reivindicação 16, em que W é $-\text{NO}_2$ ou $-\text{Br}$.

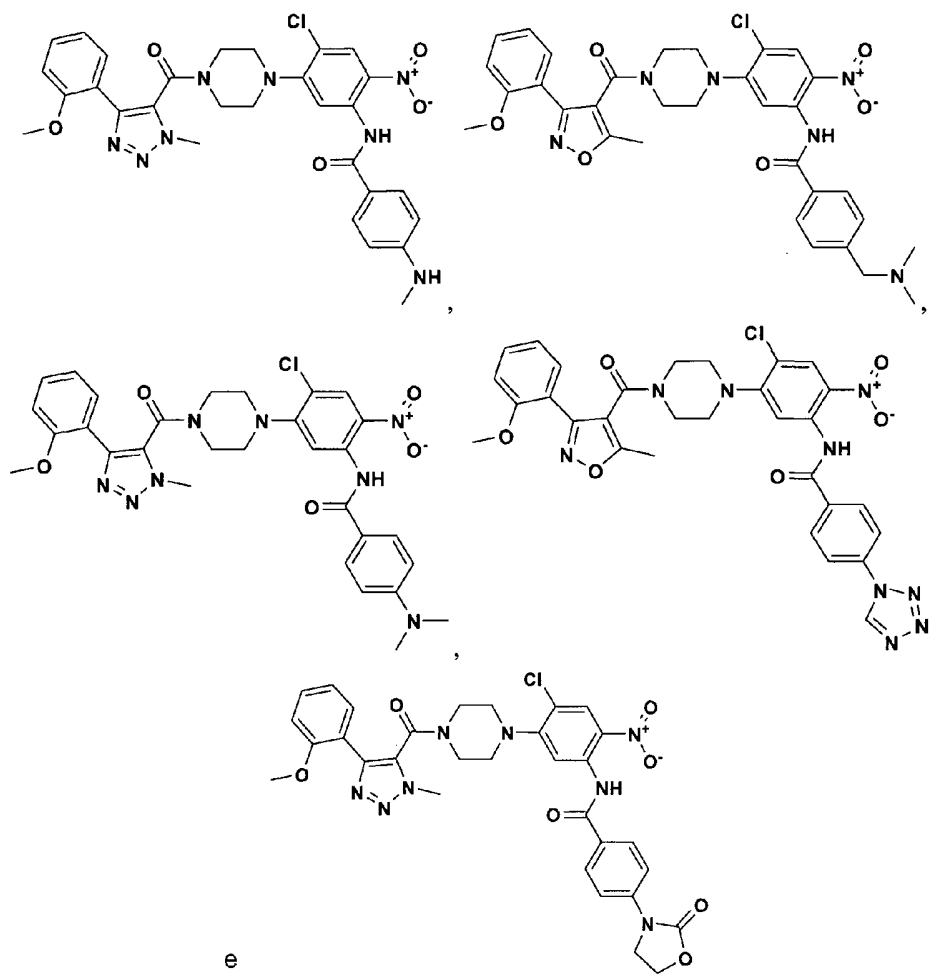
25. O composto de acordo com a reivindicação 18, em que Y é $-\text{CH}$.

26. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é selecionado do grupo que consiste em:









27. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz antiviral de um ou mais dos compostos de Fórmula I como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, juntamente com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

28. Um composto de Fórmula I como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes para utilização num método para tratar um mamífero infetado com o vírus influenza.

Lisboa, 17 de Março de 2015

RESUMO

NOVOS ANÁLOGOS DE PIPERAZINA COMO ANTIVIRAIS DE INFLUENZA DE AMPLO ESPECTRO

Um composto de Fórmula (I) é estabelecido, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que Het é um heterociclo com 5 ou 6 membros com -N, -O ou -S adjacentes ao substituinte -Ar ou adjacentes ao ponto de ligação do substituinte -Ar; Ar é arilo ou heteroarilo; R é -CH₃, -CH₂F ou -CH=CH₂; W é -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, ou -CN; X é -Cl, -CH₃, ou -CN; Y é -CH ou -N; e Z é C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo substituído, heteroarilo substituído, OR₁ ou NHR₁, em que R₁ é selecionado a partir do grupo de H, arilo, heteroarilo, C₁-C₆ alquilo e C₃-C₆ cicloalquilo. Este composto é útil em composições para a prevenção e tratamento do vírus influenza.