



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

(11) PI 0910530-1 B1



(22) Data do Depósito: 29/04/2009

(45) Data de Concessão: 11/02/2020

(54) Título: COMPOSTOS ESPIRO (PIPERIDINA-4,2-PIRROLIDENO)-1-(3,5-TRIFLUORMETILFENIL) METILCARBOXAMIDAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE, DISTÚRBIOS DO SONO OU ÊMESE

(51) Int.Cl.: C07D 471/10; C07D 498/20; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2008 GB 0808030.1.

(73) Titular(es): NERRE THERAPEUTICS LIMITED.

(72) Inventor(es): GIUSEPPE ALVARO; EMILIANO CASTIGLIONI; AGOSTINO MARASCO.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009055190 de 29/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/133135 de 05/11/2009

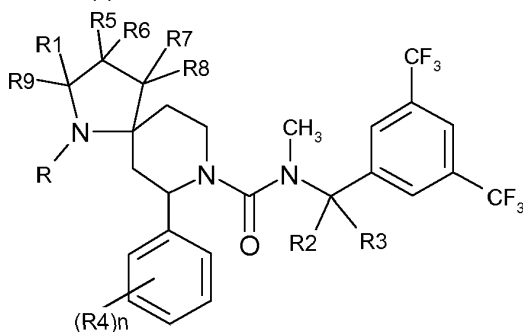
(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/10/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS ESPIRO (PIPERIDINA-4,2-PIRROLIDENO)-1-(3,5- TRIFLUORMETILFENIL) METILCARBOXAMIDAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE, DISTÚRBIOS DO SONO OU ÊMESE São revelados compostos da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes em que R é hidrogênio ou alquila C 1-4; R1 é hidrogênio, alquila C 1-4, C(O)OH, C(O)NH2 ou (alquilenos C 1-4)R10; R2 e R3 são independentemente hidrogênio, alquila C 1-4 ou R2 junto com R3 e junto com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um grupo cicloalquila C3-8; R4 é alquila C 1-4, alcóxi C 1-4 ou halogênio; R5 e R7 são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH2, C(O)OH ou (alquilenos C 1-4) R10; R6 e R8 são independentemente hidrogênio ou halogênio; R9 é hidrogênio, (alquilenos C 1-4)R10, C(O)NH2, C(O)OH ou R9 junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado adicionalmente de oxigênio, enxofre ou nitrogênio; R10 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, C(O)NH2, C(O)NH(alquila C 1-4), C(O)N(alquil C 1-4)2 ou C(O)OH; n é 0, 1 ou 2, processos para sua preparação, as composições contendo-os e a seu uso no tratamento de doenças (...).

“COMPOSTOS ESPIRO (PIPERIDINA-4,2'-PIRROLIDENO)-1-(3,5-TRIFLUORMETILFENIL)METILCARBOXAMIDAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE, DISTÚRBIOS DO SONO OU ÊMESE”

[001]A presente invenção diz respeito a compostos bicíclicos de espiro inédito com atividade farmacológica, a processos para sua preparação, a composições contendo-os e a seu uso médico.

[002]A presente invenção diz respeito, em um primeiro aspecto, ao composto de fórmula (I) ou ao sal farmaceuticamente aceitável deste,



em que

R é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R₁ é hidrogênio, alquila C₁₋₄, C(O)OH, C(O)NH₂ ou (C₁₋₄ alquilenos)R₁₀;

R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou R₂ junto com R₃ e junto com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um grupo cicloalquila C₃₋₈; R₄ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou halogênio;

R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH₂, C(O)OH ou (alquilenos C₁₋₄) R₁₀;

R₆ e R₈ são independentemente hidrogênio ou halogênio;

R₉ é hidrogênio, (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, C(O)NH₂, C(O)OH ou

R₉ junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo. Adicionalmente, selecionado de oxigênio, enxofre ou ni-

trogênio;

R_{10} é hidrogênio, halogênio, hidróxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquila } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquila } C_{1-4})_2$ ou $C(O)OH$;

n é 0, 1 ou 2.

da maneira aqui usada, o termo "sal" refere-se a qualquer sal de um composto de acordo com a presente invenção preparado a partir de um ácido ou base inorgânica ou orgânica, sais amônio quaternário e sais internamente formados. Sais farmaceuticamente aceitáveis são particularmente adequados para aplicações médicas em virtude de sua maior solubilidade aquosa com relação aos compostos pais. Tais sais devem ter claramente um ânion ou cátion farmaceuticamente aceitável. Adequadamente sais farmaceuticamente aceitáveis do composto da presente invenção incluem sais de adição ácida formados com ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e ácidos sulfúricos, e com ácidos orgânicos, tais como ácidos tartárico, acético, trifluoracético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzóico, fórmico, propiônico, glicólico, glucônico, maléico, succínico, canforsulfúrico, isotônico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurônico, furóico, glutâmico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), metanossulfônico, etanossulfônico, pantotênico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturônico e arilsulfônico, por exemplo, benzenossulfônico e p- toluenosulfônico; sais de adição de base formados com metais alcalino e metais alcalinos terrosos e bases orgânicas tais como N,N-dibenziletlenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina e procaína; e sais formados internamente. Sais tendo um não farmaceuticamente aceitável ânion ou cátion estão no escopo da invenção como intermediários usados para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou para uso em não terapêutico, por exemplo, situações *in vitro*.

[003]A invenção inclui no seu escopo todas as formas estequiométricas e

não estequiométricas possíveis dos sais dos compostos da fórmula (I).

[004] Os compostos da fórmula (I) podem existir como zwitterions.

[005] Compostos da fórmula (I) podem ser obtidos como formas cristalinas. Entende-se que estas formas cristalinas ou uma mistura destas são englobadas no escopo da invenção.

[006] Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos da estrutura (I) podem existir como polimorfos, que são incluídos na presente invenção.

[007] Alguns dos compostos desta invenção podem ser cristalizados ou re-cristalizados de solventes tais como solventes aquosos e orgânicos. Em tais casos, solvatos podem ser formados. Esta invenção inclui no escopo, solvatos estequiométricos incluindo hidratos bem como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser produzidas por processos tal como liofilização.

[008] Sais, solvatos e hidratos de compostos da fórmula (I) portanto formam um aspecto da invenção.

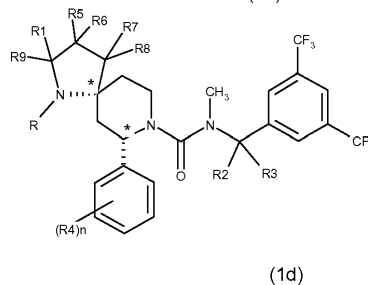
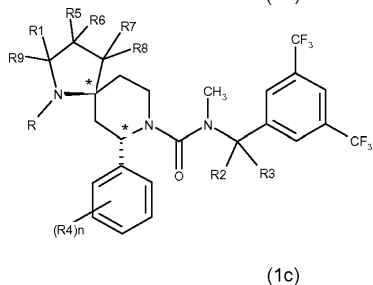
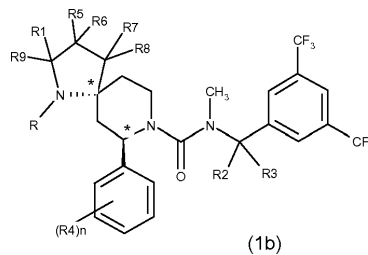
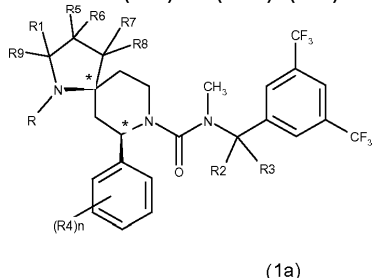
[009] Doravante, compostos da fórmula (I), seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos e formas cristalinas desses, definidos em qualquer aspecto da invenção (exceto compostos intermediários em processos químicos), serão referidos como "os compostos da invenção".

[010] A invenção em questão também inclui compostos marcados isotopicamente, que são idênticos aos citados na fórmula (I) mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis desses, incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, iodo, e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

[011] Compostos da invenção que contêm o isótopos supramencionados e/ou

outros isótopos de outros átomos estão no escopo da presente invenção. Compostos da presente invenção marcados isotopicamente, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos tais como ^3H , ^{14}C são incorporados, são usados em ensaios de medicamento e/ou distribuição de tecido substrato. Isótopos titulados, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Isótopos ^{11}C e ^{18}F são particularmente usados em PET (tomografia de emissão de positron), e isótopos ^{125}I são particularmente usados em SPECT (tomografia computadorizada emissão fóton simples), todos usados em mapeamento do cérebro. Adicionalmente, substituição com isótopos mais pesados tal como deutério, isto é, H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia vida *in vivo* ou menores exigências de dosagem e, conseqüentemente, pode ser preferido em algumas circunstâncias, compostos da invenção marcados isotopicamente podem no geral ser preparados realizando-se os procedimentos revelados nos Esquemas e/ou nos Exemplos a seguir, substituindo-se facilmente um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

[012] Versados na técnica perceberão que os compostos da fórmula (I) contêm pelo menos dois centros quirais (a saber, o átomo de carbono mostrado como * nas fórmulas de (1a) a (1c) (1d)



[013]A ligação em forma de cunha indica que a ligação está acima do plano do papel e é referida como configuração β . A ligação rompida indica que a ligação está abaixo do plano do papel e está na configuração α .

[014]Adicionalmente, átomos de carbono assimétricos são possíveis nos compostos da fórmula (I), tal como quando R_2 e R_3 , R_1 e R_6 , R_5 e R_6 , R_7 e R_5 não estão no mesmo grupo.

[015]Entende-se que todas as formas estereoisoméricas, incluindo todos os enantiômeros, diastereoisômeros e todas as misturas destes, incluindo racematos, estão englobadas no escopo da presente invenção e a referência aos compostos da fórmula (I) inclui todas as formas estereoisoméricas a menos que de outra forma estabelecidas.

[016]O termo 'halogênio' da maneira aqui usada refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

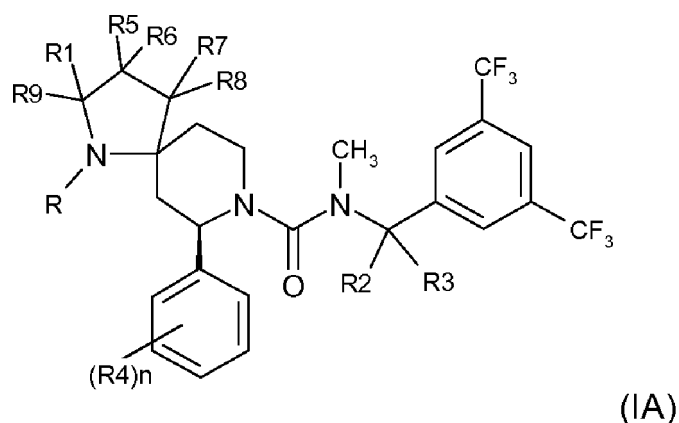
[017]O termo 'alquila C_{1-4} ' da maneira aqui usada como um grupo ou uma parte do grupo refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado linear ou ramificado contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc butila, e similares.

[018]O termo 'alquilenos C_{1-4} ' da maneira aqui usada refere-se a um grupo ligante de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem metileno e etileno e similares.

[019]O termo 'cicloalquila C_{3-8} ' da maneira aqui usada refere-se a um saturado anel hidrocarboneto monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou ciclo-octila e similares.

[020]Exemplos de um anel 6- heterocíclico opcionalmente contendo um heteroátomo Adicionalmente, selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio incluem piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila e similares.

[021] Em uma modalidade, a invenção diz respeito a um composto tendo fórmula (IA) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



em que

R é hidrogênio ou alquila C₁₋₄ a;

R₁ é hidrogênio, alquila C₁₋₄ a, C(O)OH, C(O)NH₂ ou (alquilenos C₁₋₄)R₁₀;

R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou R₂ junto com R₃ e junto com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um grupo cicloalquila C₃₋₈;

R₄ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou halogênio;

R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH₂, C(O)OH ou (alquilenos C₁₋₄) R₁₀;

R₆ e R₈ são independentemente hidrogênio ou halogênio;

R₉ é hidrogênio, (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, C(O)NH₂, C(O)OH ou

R₉ junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo. Adicionalmente, selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R₁₀ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂ ou C(O)OH;

n é 0, 1 ou 2.

[022] Em uma modalidade da invenção, R é hidrogênio.

[023] Em uma modalidade da invenção, R₁ é hidrogênio ou metila.

[024]Em uma modalidade da invenção, R₉ é hidrogênio, C(O)NH₂, CH₂OH, ou R₉ junto com R formam um anel morfolino.

[025]Em uma modalidade da invenção R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio ou metila.

[026]Em uma modalidade adicional da invenção R₄ é independentemente metila ou flúor e n é 2.

[027]Em uma modalidade da invenção, R, R₁, R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são hidrogênio.

[028]Em uma modalidade da invenção, R₉ é hidrogênio, C(O)NH₂, CH₂OH ou R₉ junto com R formam um anel morfolino.

[029]Em uma modalidade adicional da invenção, R₉ é C(O)NH₂, CH₂OH, ou R₉ junto com R forma morfolino e R, R₁, R₅, R₆, R₇, R₈ são hidrogênio.

[030]Em uma modalidade adicional da invenção, R, R₅, R₆, R₇, R₈ são hidrogênio, R₉ é C(O)NH₂, CH₂OH ou R₉ junto com R forma um anel morfolino e R₁ é metila.

[031]Ainda em uma modalidade adicionalmente alternativa, R, R₁, R₅, R₆, R₈, R₉ são hidrogênio e R₇ é C(O)OH ou CH₂(OH).

[032]Ainda em uma modalidade adicionalmente alternativa, R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉ são hidrogênio e R₅ é C(O)OH ou CH₂(OH).

[033]Ainda em uma modalidade adicionalmente alternativa, R é hidrogênio, R₁ é hidrogênio ou metila, R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio ou metila, R₄ é independentemente metila ou flúor e n é 2, R₅ é hidrogênio ou C(O)OH, R₆ é hidrogênio, R₇ é hidrogênio ou C(O)OH, R₈ e R₉ é C(O)NH₂, CH₂OH ou R₉ junto com R forma um anel morfolino.

[034]Compostos de acordo com a invenção incluem exemplos 1-37 da maneira mostrada a seguir, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[035]Em uma modalidade, a invenção diz respeito um composto selecionado

do grupo que consiste em:

(5R,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (diastereoisômero 1);

(5R,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (diastereoisômero 2);

(2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

(2S,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

(2R,5S,7R)-N⁸-{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

(2S,5S,7R)-N⁸-{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

{2R,5S,7R)-N⁸-{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

(2S,5S,7R)-N⁸-{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida;

(5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de sódio;

(4S,5R,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-4-carboxilato de lítio;

(5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;

(2R,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;

(2S,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;

{2S,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;(2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;(2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida;

(2R,4S,8a'S)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida;

(2R,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida;

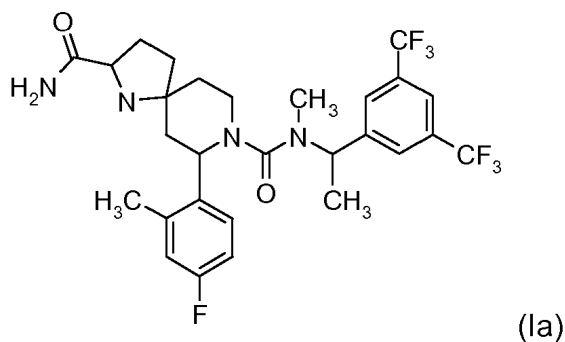
(2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida;

(2S,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida e

(2R,4S,8a'S)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metilhexahidro-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida;

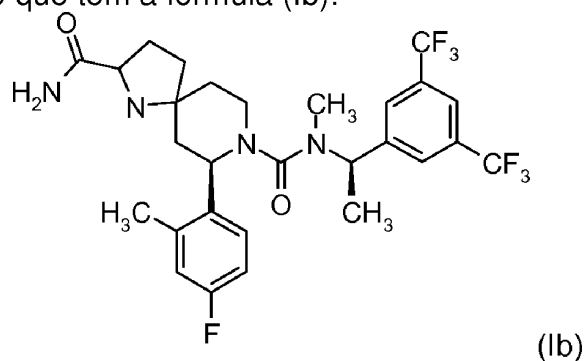
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[036]Em uma modalidade adicional, a invenção diz respeito a um composto que tem a fórmula (Ia):



(Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[037]Em uma modalidade adicional alternativa, a invenção diz respeito a um composto que tem a fórmula (Ib):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

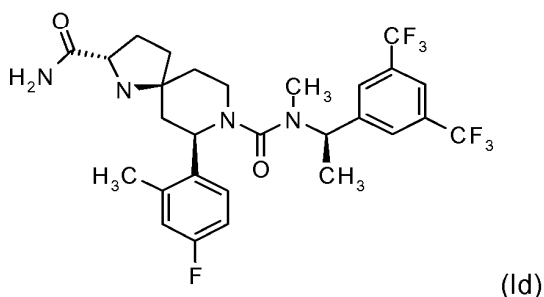
[038]Em uma modalidade adicional, o composto da invenção é (2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸ metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (Ic):

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[039]Ainda em uma modalidade adicional, a invenção diz respeito a (2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (Ic).

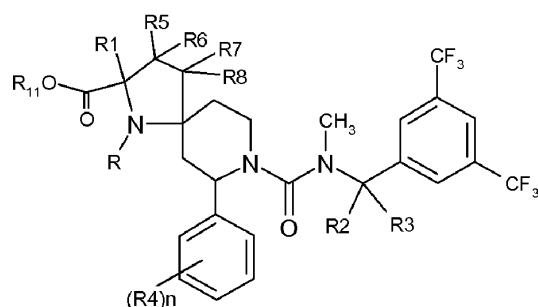
[040]Ainda em uma modalidade adicional, a invenção diz respeito a sal de cloridrato de (2R,5S,7R)-N⁸- {(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (Ic).

[041]Ainda em uma modalidade adicional, a invenção diz respeito a (2S,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (Id):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[042]A presente invenção também diz respeito a um processo para a preparação do composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, cujo processo compreende:



(a) reagir um composto da fórmula (II), em que R₁₁ é metila ou etila e R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são da maneira definida na fórmula(I),

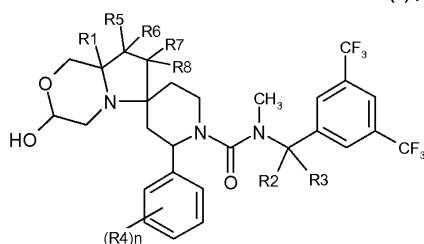
(i) com amônia em um solvente adequado tal como metanol a uma temperatura variando de 20-70 °C, para obter compostos da fórmula(I) em que R₉ é C(O)NH₂;

ou

(ii) com um hidróxido de metal adequado tal como lítio ou hidróxido de sódio em um solvente adequado tais como metanol, água, THF a uma temperatura adequada variando de temperatura ambiente a refluxo para obter compostos da fórmula(I) em que R₉ é C(O)₂H; ou

(iii) com um agente de redução adequado tal como boroidreto de lítio em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura ambiente para obter compostos da fórmula(I) em que R₉ é CH₂OH; ou

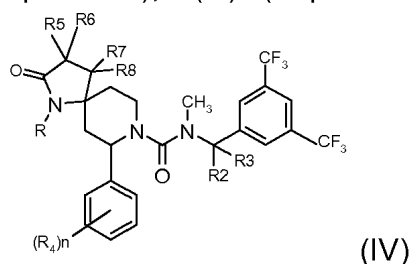
(b) reagir um composto da fórmula, em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I),



(III)

com um agente de redução adequado, tal como trietilsilano na presença de um ácido Lewis adequado, tal como trifluoreto de boro, em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada, opcionalmente usando irradiação de micro-ondas para obter compostos da fórmula (I) em que R₉ junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros contendo um heteroátomo. Adicionalmente, selecionado de oxigênio; ou

(c) reagir um composto da fórmula (IV), em que R, R₂, R₃, R₄, R₆ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I) e R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, halogênio, C(O)NH₂, ou (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, em que R₁₀ é hidrogênio, halogênio, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂.



(IV)

com sal de Meerwein e com cianoboroidreto de sódio para obter compostos da fórmula (I) em que R, R₂, R₃, R₄, R₆, e R₈, são da maneira definida na fórmula(I), R₁ e R₆ são hidrogênio e R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, halogênio, C(O)NH₂, ou (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, em que R₁₀ é hidrogênio, halogênio, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂ ou

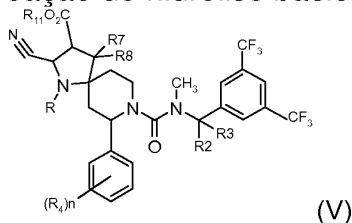
(d) reagir um composto da fórmula (IV), em que R, R₂, R₃, R₄, R₆, e R₈ são da maneira definida na fórmula(I) e R₅ e R₇ são independentemente C(O)OR₁₁ ou (alquilenos C₁₋₄) C(O)OR₁₁,

(i) com sal de Meerwein e com cianoboroidreto de sódio seguido por reação de hidrólise com um hidróxido de metal adequado tal como lítio ou hidróxido de sódio em um solvente adequado tais como metanol, água, THF a uma temperatura adequada variando de temperatura ambiente a refluxo para obter compostos da fórmula(I) em que R, R₂, R₃, R₄, R₆ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I), R₁ e R₆

são hidrogênio e R_5 e R_7 são independentemente $C(O)_2H$ ou (alquilenos C_{1-4}) $C(O)_2H$ ou

(ii) com sal de Meerwein e com cianoboroidreto de sódio seguido por adição de um agente de redução seletivo tal como boroidreto de lítio, para obter compostos da fórmula(I) em que R , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 e R_8 são da maneira definida na fórmula(I), R_1 e R_6 são hidrogênio e R_5 e R_7 são independentemente CH_2OH ou (alquilenos C_{1-4}) CH_2OH ; ou

(e) reação de hidrólise básica de um composto da fórmula (V)



em que R , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 e R_8 , são da maneira definida na fórmula(I), R_1 e R_6 são hidrogênio e R_{11} é metila ou etila, com um hidróxido de metal como uma solução aquosa de $LiOH$ e H_2O_2 em um solvente adequado tal como tetrahydrofurano (THF) a uma temperatura adequada tal como temperatura de refluxo para obter um composto da fórmula (I)

em que R , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 e R_8 são da maneira definida na fórmula(I) e R_1 e R_6 são hidrogênio, R_5 é $C(O_2H)$ e R_9 é $C(O)NH_2$; opcionalmente daí por diante seguido por conversão em um sal farmaceuticamente aceitável.

[043]Alguns compostos da fórmula (I) podem ser obtidos pela reação de um composto da fórmula (I).

[044]Assim, compostos da fórmula (I), em que R_9 é CH_2R_{10} em que R_{10} é halogênio pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula (I), em que R_9 é CH_2OH com reagentes adequados tal como trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada variando de $-78\text{ }^{\circ}C$ a temperatura ambiente (ver, por exemplo, ORGANIC & Biomolecular Chemistry, 2(5), 797-802; 2004) ou cloreto de tionila em um solvente

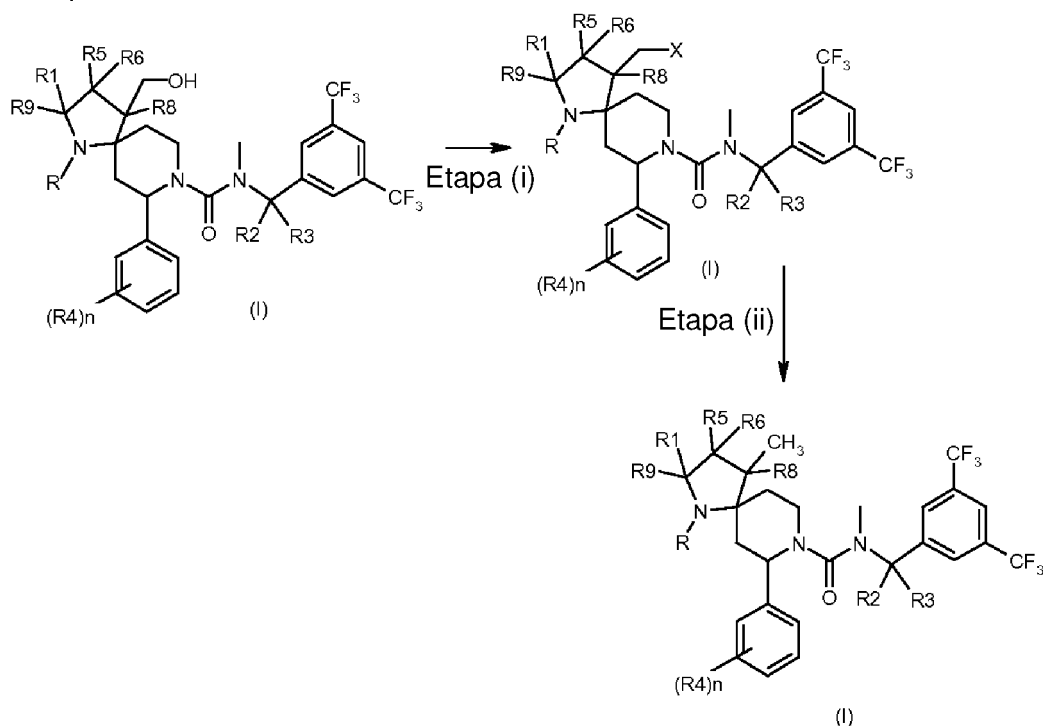
adequado tal como diclorometano ou clorofórmio a uma temperatura adequada variando de temperatura baixa a refluxo (ver, por exemplo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(20), 3153-3172; 2003). Alternativamente, a reação pode ser realizada usando tetracloreto de carbono e trifenilfosfina em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada variando de temperatura ambiente a refluxo (ver, por exemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(24), 7013-7023; 2006).

[045] Compostos da fórmula (I) em que R é alquila C₁₋₄, pode ser preparado por aminação redutiva de um composto da fórmula (I), em que R é hidrogênio, com um aldeído adequado R₁₂CHO, em que R₁₂ é alquila C₁₋₃, e um agente de redução adequado.

[046] Por exemplo, quando R representa um metila a dita reação de aminação redutiva pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (I), em que R é hidrogênio, com um aldeído adequado, tal como formaldeído (solução aquosa 36 %), em um solvente adequado tal como metanol a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente por um tempo variando de poucos minutos a horas seguido pela adição de um agente de redução adequado tal como cianoboroidreto de sódio a uma temperatura adequada variando de -40 °C a temperatura ambiente. Adicionalmente, agentes redutivos incluem, mas sem limitações, sódio triacetoxiboroidreto ou boroidreto de sódio. Alternativamente, o etapa redutiva pode ser realizada por hidrogenação a uma pressão de hidrogênio adequada tal como 1 atm na presença de um catalisador adequado tal como paládio em carbono a uma temperatura adequada variando de temperatura ambiente a temperatura alta.

[047] Compostos da fórmula (I), em que R₇ é CH₂X em que X é halogênio ou R₇ é CH₃, R₉ é C(O)NH₂ e R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₁₀ são da maneira descrita na fórmula (I), podem ser preparados a partir de um composto da fórmula (I) em que R₇ é CH₂OH, R₉ é C(O)NH₂ e R, R₂, R₃, R₄, R₈, R₁₀ são da maneira descrita na fórmula de acordo com o seguinte esquema 1.

esquema 1



[048]A etapa (i) compreende tipicamente uma proteção adequada de pirrolideno nitrogênio e reação com um adequado reagente tal como trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura ambiente (ver, por exemplo, ORGANIC & Biomolecular Chemistry, 2(5), 797-802; 2004) ou tal como cloreto de tionila em um solvente adequado tal como diclorometano ou clorofórmio a uma temperatura adequada variando de temperatura baixa a refluxo (ver, por exemplo, Tetrahedron: Asymmetry, 14(20), 3153-3172; 2003). Alternativamente, a reação pode ser realizada usando tetracloreto de carbono e trifenilfosfina em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada variando de temperatura ambiente a refluxo (ver, por exemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 49(24), 7013-7023; 2006).

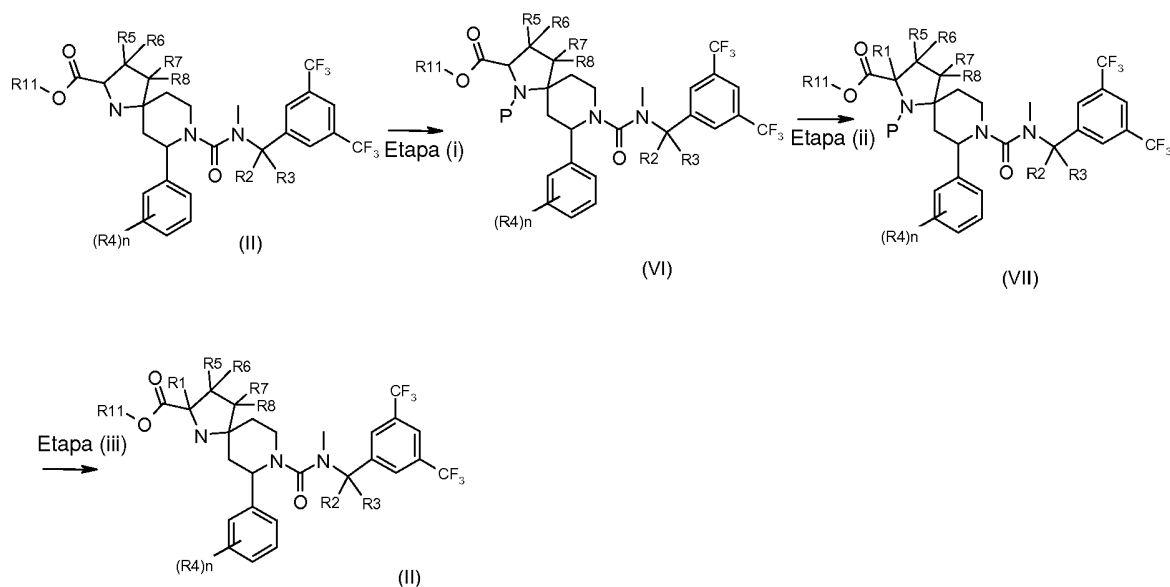
[049]A etapa (ii) compreende tipicamente redução de um composto halogenado adequado, tal como um cloreto, para um grupo metila com Níquel Raney® em um solvente adequado tal como etanol a temperatura alta (ver, por exemplo, Journal

of organic Chemistry, 65(19), 6249-6253; 2000).

[050] Compostos da fórmula (I) em que R_8 é halogênio, pode ser preparado por uma reação de um composto da fórmula (I), em que R_8 é hidrogênio pela adição de uma base adequada, seguido por um agente de halogenação adequado. Assim, por exemplo, para preparar compostos da fórmula (I) em que R_8 é flúor, a reação é realizada com a adição de uma base adequada tal como lítio di-isopropilamida, na presença de N-fluorbenzenossulfonimida em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura variando de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

[051] Compostos da fórmula (II) em que R_1 é alquila C_{1-4} , (alquilenos C_{1-4})OH, (alquilenos C_{1-4})halogênio e R é hidrogênio podem ser preparados pela reação de composto da fórmula (II), em que R_1 é hidrogênio, de acordo com o seguinte esquema 2.

esquema 2



[052] A etapa (i) compreende tipicamente proteção do nitrogênio com um grupo de proteção adequado tal como tertbutiloxicarbonila (Boc), reagir um composto da fórmula (II) com dicarbonato de di-terc-butila em um solvente adequado tal como diclorometano ou N,N-dimetilformamida a uma temperatura adequada variando de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura de refluxo, opcionalmente na presença de uma base ade-

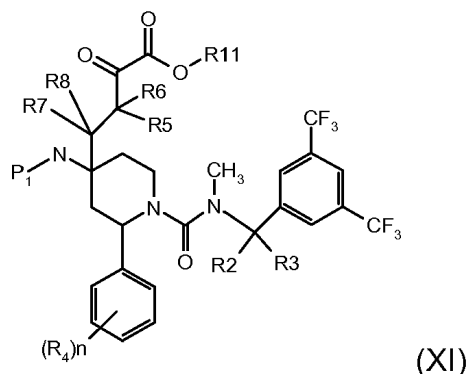
quada tal como trietilamina, di-isopropiletilamina.

[053]A etapa (ii) compreende tipicamente alquilação pela reação com uma base adequada tal como lítio bis(trimetilsilil)amida em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura ambiente por um tempo variando de poucos minutos a horas, seguido por adição *in situ* de (alquileno C₁₋₄) X (VIII), alquila P'O(C-4) X (IX) ou X(alquileno C₁₋₄) halogênio(X), em que X é um grupo abandonador adequado tal como um halogênio, mesila, toсила, trifluormetanossulfonila, a uma temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura alta e P' é um grupo protetor de oxigênio adequado tais como trimetilsilila, tercbutildimetilsilila, tercbutildifenilsilila.

[054]A etapa (iii) compreende tipicamente uma reação de desproteção, por exemplo, quando P representa Boc a dita reação de desproteção pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (VII) com uma mistura de diclorometano e ácido trifluoracético e quando P' é grupo trimetilsilila, tercbutildimetilsilila, tercbutildifenilsilil, a remoção do grupo protetor de oxigênio pode ser realizada seletivamente usando um reagente fluorado tal como tetrabutylamônio ou fluoreto de cézio em um solvente adequado tal como THF, acetonitrila ou metanol a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente.

[055]Alternativamente, o grupo protetor de oxigênio pode ser removido não seletivamente usando as mesmas condições de reação descritas antes de remover grupo protetor de nitrogênio quando P é Boc.

[056]Compostos da fórmula (II), em que R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈, são da maneira definida na fórmula(I) e R₁ é hidrogênio e R₁₁ é metila ou etila pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula (XI),



em que P1 é um grupo protetor de nitrogênio adequado tal como (R ou S) tercbutilsulfinila ou tercbutiloxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Cbz), e R₁₁ é alquila C₁₋₄, que compreende desproteção de grupo protetor de nitrogênio P1, seguido por uma ciclização intramolecular *in situ* da amina livre resultante e redução final do intermediário de imina para formar o composto (II).

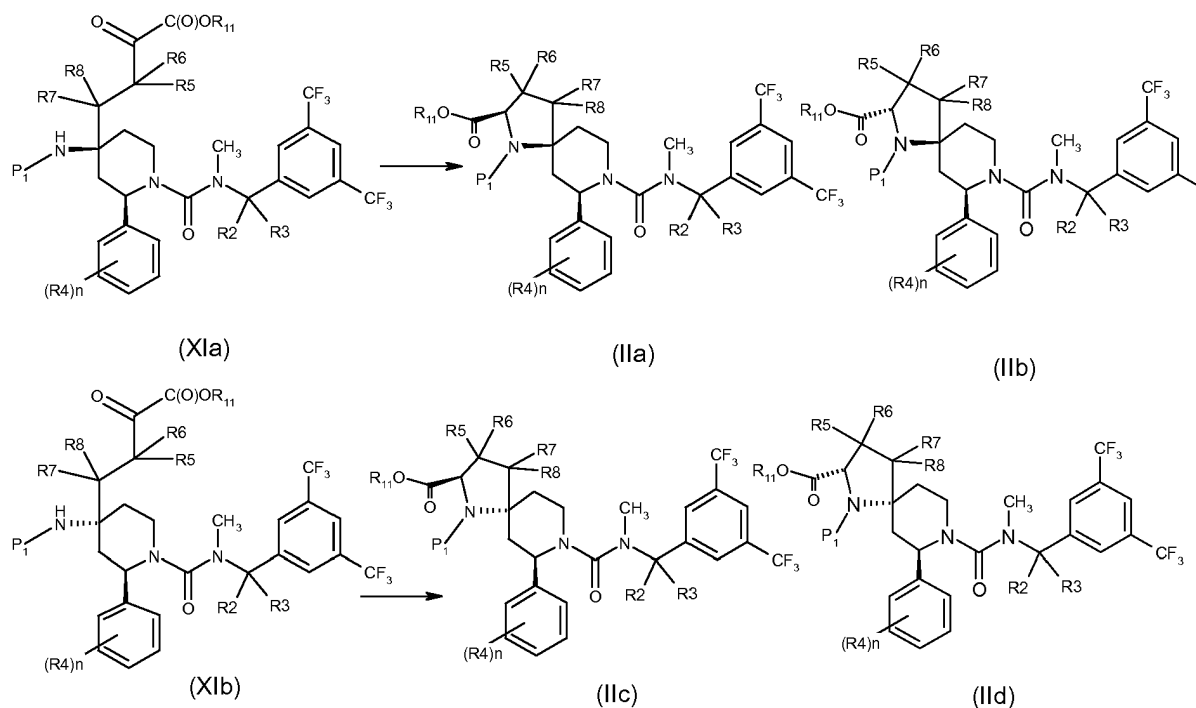
[057]Por exemplo, quando P1 representa tercbutilsulfinila ou Boc, a dita reação de desproteção pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (XI) com ácido trifluoracético em um solvente adequado tal como diclorometano ou ácido clorídrico em um solvente adequado tal como metanol a temperatura ambiente. O intermediário desprotegido pode ciclizar *in situ* em condições ácidas e a imina resultante pode ser reduzida com um agente de redução adequado tal como trietilsilano nas mesmas condições de reação. Adicionalmente, agentes redutivos adequados que pode ser usado incluem, por exemplo, sódio ou boroidreto de lítio. A reação pode ser realizada em um solvente adequado, tal como THF ou metanol a uma temperatura variando de 0 °C a temperatura ambiente.

[058]Alternativamente, uma hidrogenação catalítica a uma pressão de hidrogênio adequada tal como 1 atm com um catalisador adequado tal como Paládio em carbono em um solvente adequado tais como metanol, etanol, acetato de etila pode ser realizada.

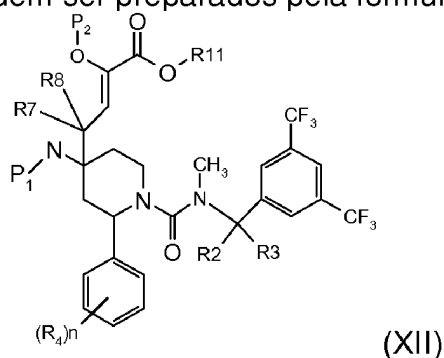
[059]Da maneira descrita no esquema 3, a dita reação de ciclização permite a formação de uma mistura de diastereoisômeros cuja separação no diastereoisô-

mero simples pode ser realizada por meios convencionais tal como cromatografia ou cristalização.

esquema 3



[060] Em uma modalidade adicional, compostos da fórmula (II), em que R₂, R₃, R₄, R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula (I) e R, R₁, R₅, R₆ e R são hidrogênio podem ser preparados pela fórmula (XII),

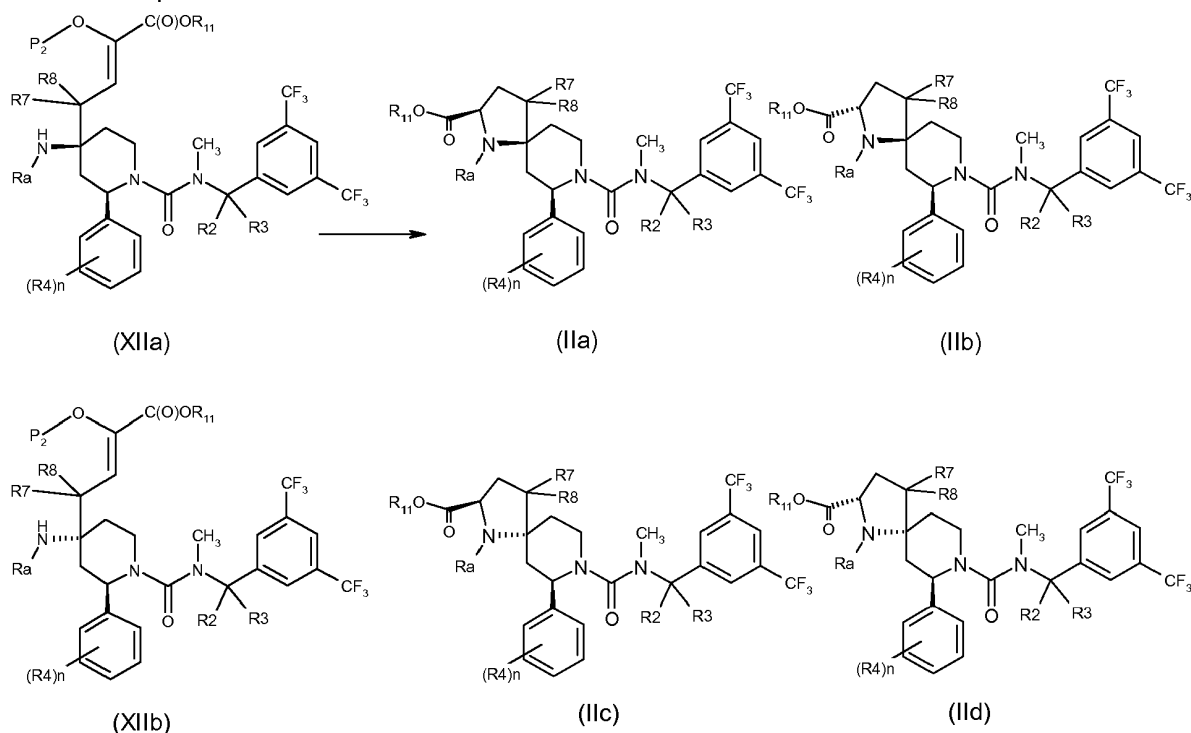


em que P₂ é um grupo de proteção enol éter adequado tal como tercbutildimetilsilila e P₁ um grupo protetor de nitrogênio adequado tal como benziloxicarbonila (Cbz), em um solvente adequado tal como metanol com fluoreto de célio e um catalisador adequado tal como Paládio Em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, a uma pressão adequada tal como 1 atm, seguido por remoção do grupo protetor de

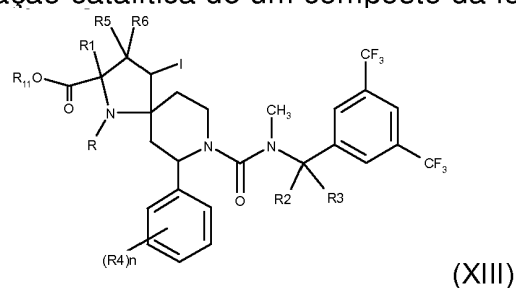
nitrogênio.

[061] Da maneira descrita no esquema 4 seguinte, a dita reação de ciclização permite a formação de uma mistura de diastereoisômeros cuja separação no diastereoisômero simples pode ser realizada por meios convencionais tal como cromatografia ou cristalização.

esquema 4



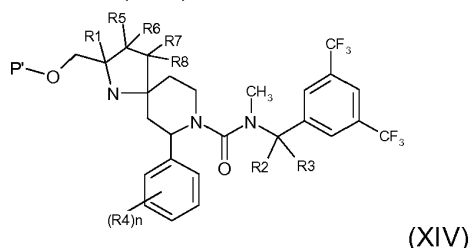
[062] Em uma modalidade adicional, compostos da fórmula (II) podem ser por hidrogenação catalítica de um composto da fórmula (XIII),



em que R_{11} é metila ou etila e R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , são da maneira definida na fórmula (I), com um catalisador adequado tal como paládio em carbono em um solvente adequado tais como metanol, etanol, acetato de etila a uma pressão de

hidrogênio adequada tal como 1 atm.

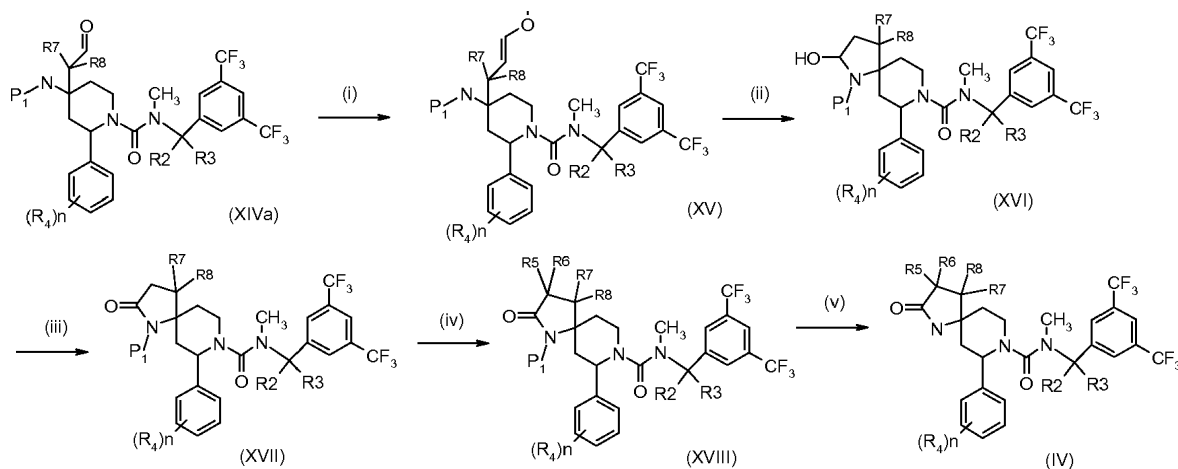
[063] Compostos da fórmula (III) podem ser preparados a partir de um composto da fórmula (XIV)



em que R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₀ são da maneira definida na fórmula (I) e P' é um adequado grupo de proteção de álcool, por aminação redutiva, seguido por ciclização *in situ*. Por exemplo, a dita aminação redutiva pode ser realizada reagindo-se composto (XIV) com um aldeído adequado tal como solução Glyoxal (40 % em peso em água) em um solvente adequado tal como acetonitrila a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente por um tempo adequado para formar o imina intermediário. Depois da adição de um agente de redução adequado tal como cianoborodreto de sódio pode dar o aldeído intermediário, que pode ciclizar *in situ*, depois da remoção do grupo de proteção de álcool P', para dar o composto (III). A aminação redutiva pode ser opcionalmente promovida pela adição de uma quantidade catalítica de um ácido tal como ácido acético glacial.

[064] Compostos da fórmula (IV), em que R é hidrogênio, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, e R₁₀ são da maneira definida na fórmula (I) e R₅ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH₂, C(O)OR₁₁ ou (alquilenos C₁₋₄) R₁₀ em que R₁₀ é hidrogênio, hidroxila, halogênio, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄) ou (alquilenos C₁₋₄) C(O)OR₁₁, em que R₁₁ é metila ou etila, pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema 5.

Esquema 5



[065]A etapa (i) compreende tipicamente uma reação de Wittig que compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XIVa) com um ílido de fósforo gerado a partir de um sal alquiltrifenilfosfônio adequado tal como cloreto metoximetiltriphenilfosfônio e uma base adequada tal como butillítio ou terc-butóxido de potássio em um solvente adequado tal como tetrahidrofurano a uma temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura ambiente (ver, por exemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(18), 5218-5221; 2007).

[066]A etapa (ii) compreende tipicamente desproteção do enol éter intermediário (XV) em condições adequadas de reação tal como com ácido clorídrico em um solvente adequado tal como tetrahidrofurano para dar o aldeído livre, que pode espontaneamente ciclar com o hemiaminal intermediário.

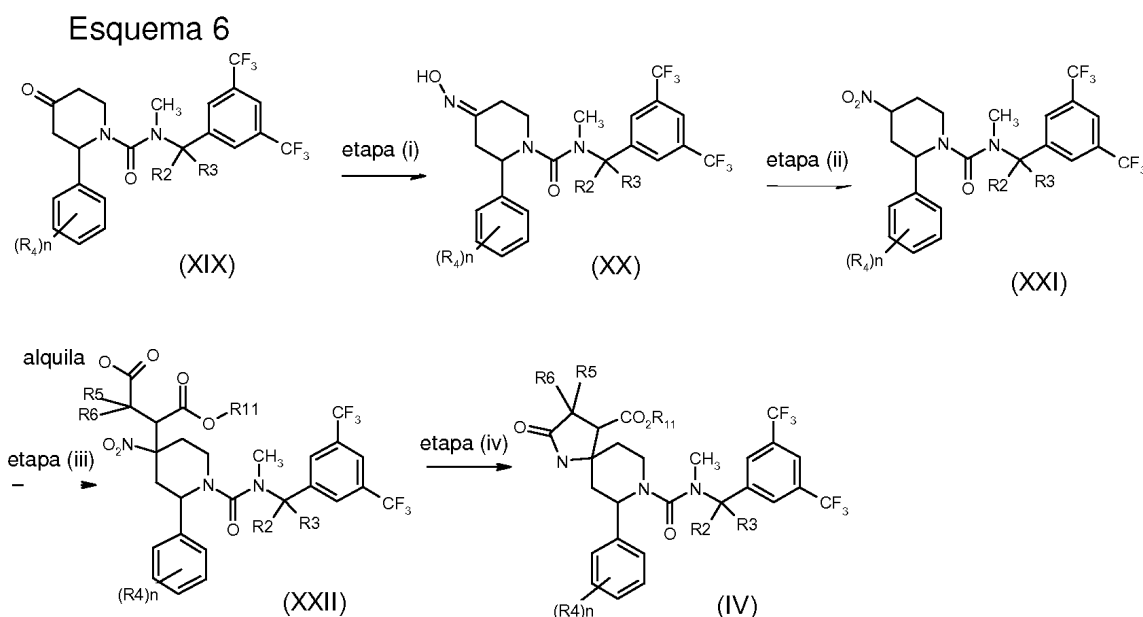
[067]A etapa (iii) compreende tipicamente uma reação de oxidação que compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XVI) com um oxidante adequado tal como cloromato de piridínio em um solvente adequado tal como Diclorometano a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente (ver, por exemplo, *organic Letters*, 8(17), 3833-3836; 2006).

[068]A etapa (iv) compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XVII) com uma base adequada tal como lítio bis(trimetilsilil)amida em um solvente adequado tal como tetrahidrofurano a uma temperatura adequada tal como -78 °C, seguido pela adição de um agente de acilação adequado. Assim, para preparar

compostos em que R_5 é $C(O)OR_{11}$, é adicionado cloroformato de metila a uma temperatura adequada tal como $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ver, por exemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(13), 3564-3568; 2006)

[069]A etapa (v) compreende tipicamente desproteção do nitrogênio. Por exemplo, quando P1 representa Cbz, a dita reação de desproteção pode ser tipicamente realizada por hidrogenação catalítica com um catalisador adequado tal como paládio em carbono em um solvente adequado tais como metanol, etanol, acetato de etila a uma pressão de hidrogênio adequada tal como 1 atm.

[070]Compostos da fórmula (IV), em que R é hidrogênio, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , e R_{10} são da maneira definida na fórmula(I) e R_7 é $C(O)OR_{11}$, em que R_{11} é metila ou etila, podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema 6.



[071]A etapa (i) compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XIX) com cloridrato de hidroxilamina e bicarbonato de sódio em um solvente adequado tal como etanol a uma temperatura adequada tal como $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[072]A etapa (ii) compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XX) com uréia Na_2HPC_4 e mCPBA em um solvente adequado tal como acetonitrila a uma temperatura adequada tal como temperatura de refluxo.

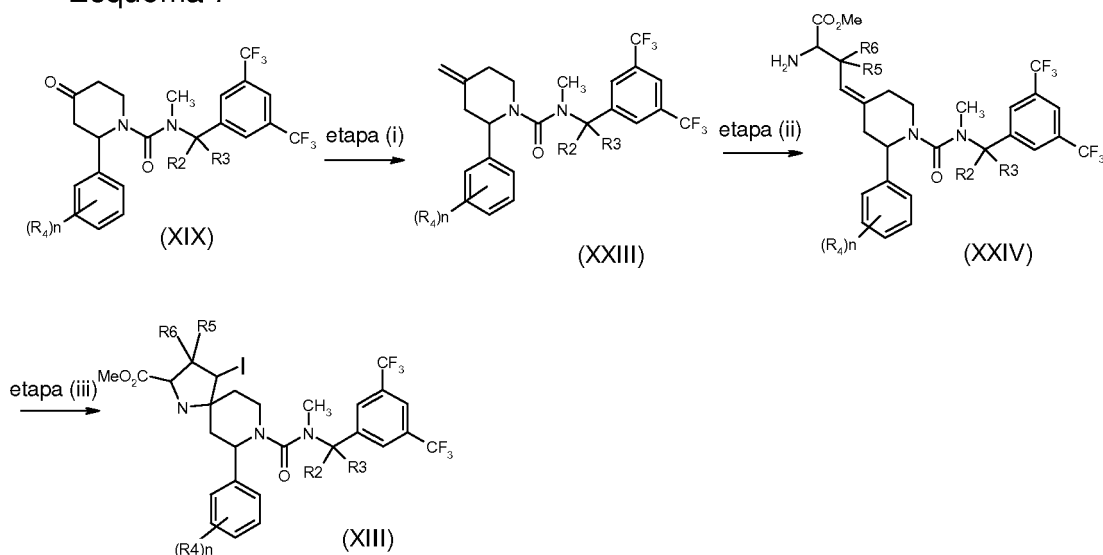
[073]A etapa (iii) compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XXI) com fluoreto de potássio e iodeto de tetrabutilamônio, seguido pela adição de maleato de dimetila em um solvente adequado tal como sulfóxido de dimetila.

[074]A etapa (iv) compreende tipicamente redução do grupo nitro de um composto da fórmula (XXII), seguido por ciclização *in situ* do amina livre resultante para dar lactam (IV).A dita reação de redução pode ser realizada em um solvente adequado tal como metanol na presença de Níquel Raney®.

[075]Compostos (V) podem ser preparados reagindo-se um composto da fórmula (IV) com um agente redutivo adequado tal como hidreto de diisobutilalumínio na presença de um ácido Lewis adequado tal como dietil eterato de trifluoreto de boro a uma temperatura adequada tal como -78 °C para dar o hemiaminal intermediário, que pode ser convenientemente convertido em composto (V) pela reação com cianeto de trimetilsilila e trifluormetanossulfonato de trimetilsilila em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada variando de 0 °C a temperatura ambiente (ver, por exemplo, Journal of the American Chemical Society, 129(42), 12890-12895 2007).

[076]Compostos da fórmula (XIII) podem ser obtidos de acordo com o seguinte esquema 7.

Esquema 7



[077]A etapa (i) compreende tipicamente uma reação de Wittig de cetona (XIX) com brometo de trifenilmetil fosfônio na presença de uma base adequada, por exemplo, hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio em um solvente adequado, tal como tetrahidrofurano, em uma temperatura na faixa de -15 C a 25°C.

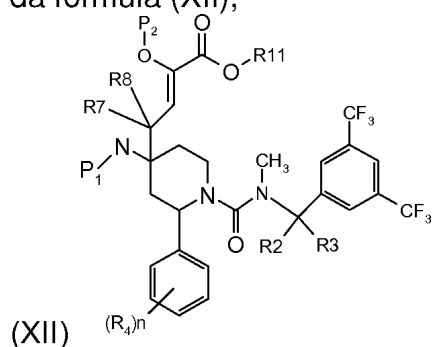
[078]A etapa (ii) compreende tipicamente reagir olefina (XXIII) com derivado alilglicina nitrogênio-protetido na presença de catalisador Hoveyda-Grubbs 2ª geração isto é, (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio, em tipicamente diclorometano ou 1,2-dicloroetano a refluxo por diversas horas.

[079]A etapa (iii) compreende tipicamente ciclização de derivados de homoa-lil amina (XXIV) com iodo molecular em solventes apróticos dipolares tal como acetonitrila, a temperatura ambiente e na presença de uma base, por exemplo, bicarbonato ou carbonato de sódio.

[080]A reação de composto (XIV) pode ser também realizada com nitrogênio N protegido com um adequado grupo de proteção N.

[081]Compostos da fórmula (XIV) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (I) em que R₉ é CH₂OH com um agente de proteção de oxigênio adequado tal como cloreto de trimetilsilila, terbutildimetilsililcloreto ou tercbutildifenilsililcloreto.

[082]Compostos da fórmula (XI) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XII),

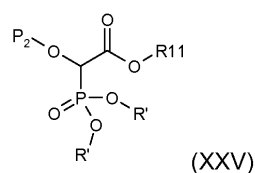
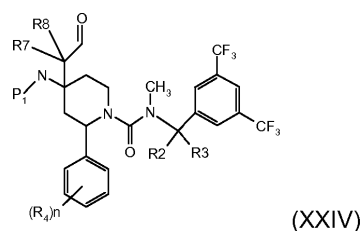


em que R₂, R₃, R₄, R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I), R₁₁ é meti-

la ou etila, P1 é um grupo protetor de nitrogênio adequado e P2 é um adequado grupo de proteção enol éter tal como um silil enol éter (isto é, tercbutildimetilsilila, tercbutildifenilsilila, trimetilsilil) ou um alquil enol éter (isto é, etila, metila), que compreende desproteção de grupo de proteção enol éter P2 com um reagente adequado para formar o composto (XI).

[083] Por exemplo, quando P2 representa um tercbutildimetilsilil enol éter, a remoção do grupo de proteção pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (XII) com fluoreto de cézio em um solvente adequado tal como acetonitrila ou metanol na presença de um ácido brando tal como ácido acético a temperatura ambiente. Adicionalmente, reagentes fluoreto adequados podem ser usados (ver Greene, Wutz "Protectives Groups in organic synthesis") tal como fluoreto de tetrabutilamônio em um solvente adequado tal como THF a temperatura ambiente.

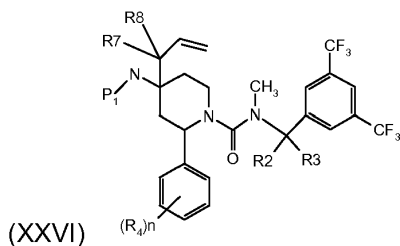
[084] O composto da fórmula (XII) pode ser preparado por olefinação Horner-Wadsworth-Emmons do composto da fórmula (XXIV), em que R₂, R₃, R₄, R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I) e P1 é um grupo nitrogênio protegido adequado,



com um fosfonato adequado (XXV) (ver *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152), em que R' é um grupo alquila C₁₋₄ adequado tal como metila e R₁₁ é metila ou etila, na presença de uma base para gerar carbânion fosfonato. Por exemplo, quando R' representa um metila, R₁₁ representa um substituinte de metila ou etila e P2 representa um tercbutildimetilsilil éter ou etil éter, a dita reação Horner-Wadsworth-Emmons pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (XXIV) com uma base adequada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno em um solvente adequado tal como acetonitrila na

presença de um sal de metal tal como cloreto de lítio a uma temperatura adequada tal como 0 °C, seguido pela adição do composto (XXIV) (ver *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152). Bases adequadas adicionais podem ser usadas tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, potássio bis(trimetilsilil)amida, potássio de lítio bis(trimetilsilil)amida, terc-butóxido, lítio di-isopropilamida em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura variando de -78 °C a temperatura ambiente (ver *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; L. Kürti, B. Czako "Strategic applications of named reactions in organic synthesis").

[085]O composto da fórmula (XXIV) pode ser preparado por clivagem oxidante de um composto da fórmula (XXVI), em que R₂, R₃, R₄, R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I) e P₁ é um grupo nitrogênio protegido adequado,



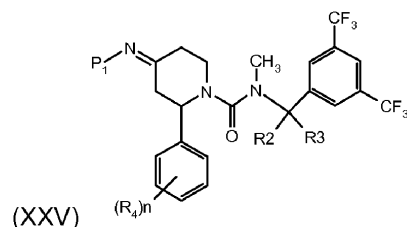
que compreende tratamento com ozônio em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada tal como -78 °C, seguido por redução da ozonida intermediária para o aldeído (XXIV) com um agente de redução adequado tal como sulfeto de dimetila a temperatura adequada variando de -78 °C a temperatura ambiente.

[086]Adicionalmente, agentes de redução podem ser usados tal como trifenilfosfina em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura variando de -78 °C a temperatura ambiente.

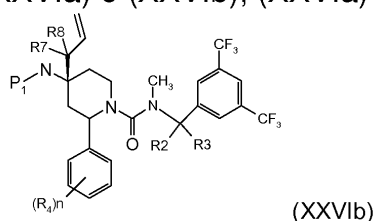
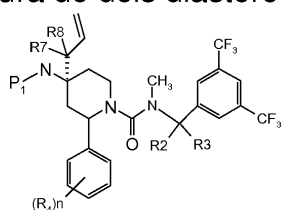
[087]Alternativamente, a dita clivagem oxidante pode compreender reagir composto (XXVI) com tetróxido de ósmio em um solvente adequado tal como 1,4-dioxano a temperatura ambiente, seguido por tratamento com periodato de sódio.

[088]O composto da fórmula (XXVI) pode ser preparado por alilação de um

composto da fórmula (XXV),



em que P1 é um grupo protetor de nitrogênio adequado, que compreende adição de um derivado do reagente organometálico alílico no imina (XXV) para obter uma mistura de dois diastereoisômeros (XXVIa) e (XXVIb), (XXVIa) (XXVIb).



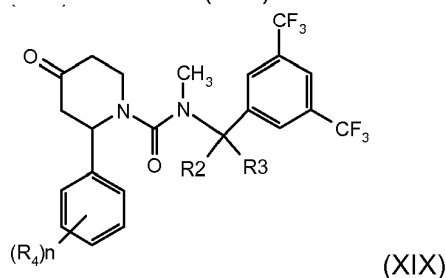
[089]A dita mistura de diastereoisômeros pode ser separada no diastereoisômero simples por meios convencionais tal como cromatografia ou cristalização.

[090]Por exemplo, quando P1 representa um grupo tercbutilsulfinila (R ou S), a dita reação de alilação pode compreender tipicamente reagir um composto da fórmula (XXV) com um reagente organometálico alílico adequado tal como brometo de alil zinco, gerado *in situ* de alilbrometo e zinco, em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura variando de -78 °C a temperatura ambiente. Exemplos de reagentes organometálicos alílicos adequados incluem, mas sem limitações, reagentes alil magnésio, reagentes de derivado de alil boro, derivados de alilsilanos, alilestanano e a reação pode ser promovida por ácido Lewis.

[091]Alternativamente, um composto da fórmula (XXV), em que o grupo de proteção está ausente e P1 é hidrogênio, pode ser reagido com um reagente derivado de organometálico alílico adequado tal como um reagente alil boro (ver Chem. Commun., 2005, 5551-5553). Proteção do nitrogênio com um grupo de proteção P1 adequado tal como tercbutiloxicarbonila (Boc) ou (Cbz) dá um composto (XXVI).

[092]O composto da fórmula (XXV) pode ser preparado reagindo-se um

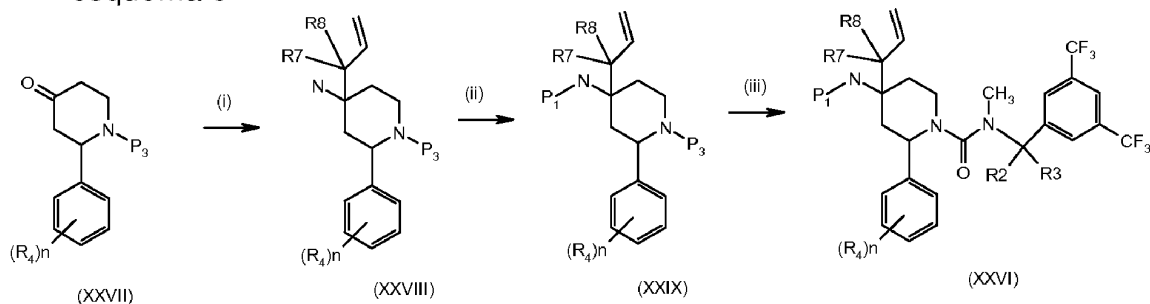
composto da fórmula (XIX)



com uma amina adequada tal como (R)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida ou (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida em um solvente adequado tal como THF na presença de etóxido de titânio(IV) (ver Synlett, (16), 2565-2568; 2006). Exemplos de aminas adequadas incluem mas sem limitações, qualquer outras sulfonamidas tais como, por exemplo, p-tolil sulfonamida, amônia, benzilamina, glicina.

[093]Alternativamente, um composto da fórmula (XXVI) pode ser preparado de acordo com esquema 8, em que R₇ e R₈ são da maneira definida na fórmula(I) e P₁ é um grupo nitrogênio protegido adequado.

esquema 8



[094]A etapa (i) compreende tipicamente formação de um intermediário de imina *in situ* formado tratando-se um composto da fórmula (XXVII) protegido com um adequado grupo protetor de nitrogênio tal como tercbutiloxicarbonila (Boc), com amônia em um solvente adequado tal como MeOH, seguido pela adição de um reagente organometálico alílico adequado tal como, por exemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-propen-1-il)-1,3,2-dioxaborolano para obter compostos (XXVIII) em que R₇ e R₈ são hidrogênio.

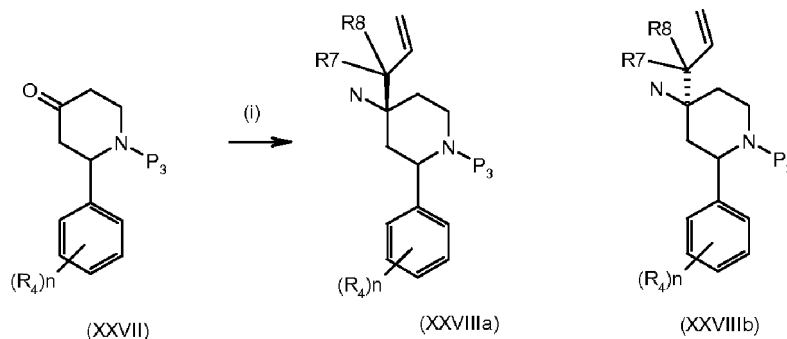
[095]A etapa (ii) compreende tipicamente proteção de um composto da fór-

mula (XXVIII) com um grupo protetor de nitrogênio adequado P_1 . Por exemplo, quando P_1 representa benziloxicarbonila (Cbz), a dita reação de proteção pode compreender tipicamente reagir composto da fórmula XXVIII com dicarbonato de dibenzila em um solvente adequado tal como DCM a uma temperatura adequada tal como 0 °C.

[096]A etapa (iii) compreende tipicamente reagir um composto da fórmula (XXIX) com uma amina adequada tal como {[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}metilamina ou {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metilamina na presença de trifosgeno e de uma base adequada tal como trietilamina em um solvente adequado tal como acetato de etila a uma temperatura adequada tal como temperatura de refluxo. Por exemplo, quando composto da fórmula (XXIX) é um enantiômero simples e a amina é um racemato tal como {1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metilamina, esta reação compreende formação de uma mistura de diastereoisômeros da separação no diastereoisômero simples pode ser realizada por meios convencionais tal como cromatografia ou cristalização.

[097]A reação de alilação descrita na A etapa (i) produz uma mistura de diastereoisômeros cuja separação no diastereoisômero simples pode ser realizada por meios convencionais tal como cromatografia ou cristalização, ver esquema 9

Esquema 9



[098]A preparação de compostos (XIX) é descrita na publicação PCT WO0232867 publicada em 25 de abril de 2002.

[099]A preparação de compostos (XXVI) é descrita na publicação PCT WO

2007107818 publicada em 27 de setembro de 2007).

[0100]A preparação de compostos (XXVII) é descrita na publicação PCT WO 2008090117 publicada em 31 de julho de 2008.

[0101]Quando um enantiômero específico de um composto da fórmula geral (I) é exigido, isto pode ser obtido, por exemplo, por resolução de uma mistura enantiomérica correspondente de um composto da fórmula (I) usando métodos convencionais.

[0102]Assim, por exemplo, enantiômeros específicos dos compostos da fórmula (I) podem ser obtidos da mistura enantiomérica correspondente de um composto da fórmula (I) usando procedimento HPLC quiral.

[0103]Alternativamente, enantiômeros de um composto da fórmula geral (I) podem ser sintetizados dos intermediários opticamente ativos apropriados usando quaisquer dos processos gerais descritos aqui.

[0104]Quando deseja-se isolar um composto da fórmula (I) como um sal, por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável, isto pode ser obtido reagindo-se o composto da fórmula (I) na forma da base livre com uma quantidade apropriada de um ácido adequado e em um solvente adequado tal como um álcool (por exemplo, etanol ou metanol), um éster (por exemplo, acetato de etila) ou um éter (por exemplo, éter dietílico ou tetrahidrofurano).

[0105]Sais farmacologicamente aceitáveis podem também ser preparados a partir de outros sais, incluindo outros sais farmacologicamente aceitáveis, dos compostos da fórmula (I) usando métodos convencionais.

[0106]Os compostos da fórmula (I) podem facilmente ser isolados em associação com moléculas de solvente por cristalização ou evaporação de um solvente apropriado para dar os solvatos correspondentes.

[0107]Compostos da fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis têm afinidade e são específicos com antagonistas de taquicinas, incluindo subs-

tância P e outras neurocininas.

[0108]Taquicininas são uma família de peptídeos que compartilham uma sequência carboxil-terminal comum (Phe-X-Gly-Leu-met-NH₂). Elas são ativamente envolvidas na fisiologia tanto de formas de vida inferiores quando avançadas. Em formas de vida de mamíferos, as taquicininas principais são substância P (SP), neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB) que agem como neurotransmissores e neuromoduladores. Taquicininas de mamíferos podem contribuir para a patofisiologia de inúmeras doenças humanas.

[0109]Três tipos de receptores de taquicininas foram identificados, a saber NK1 (SP-preferente), NK2 (NKA-preferente) e NK3 (NKB-preferente) que são amplamente distribuídos por todo o sistema nervoso central (CNS) e periférico.

[0110]Particularmente, compostos da invenção são antagonistas do receptor NK1.

[0111]Compostos da invenção são usados no tratamento de condições mediadas por taquicininas.

[0112]No contexto da presente invenção, os termos que descrevem as indicações aqui usadas são classificados no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, publicada pela American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou o International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). Os vários subtipos dos distúrbios aqui mencionados são contemplados como parte da presente invenção. Números em parênteses depois das doenças listadas a seguir referem-se ao código de classificação em DSM-IV.

[0113]Compostos da fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser usados no tratamento dos seguintes distúrbios:

[0114]Distúrbios de Depressão e Humor incluindo Episódio Depressivo Principal, Episódio Maníaco, Episódio Misturado e Episódio Hipo Maníaco; Distúrbios Depressivos incluindo Distúrbio Depressivo principal, Distúrbio Distímico (300.4),

Distúrbio Depressivo De Outra Forma não Especificada (311); Distúrbios Bipolares incluindo Distúrbio Bipolar I, Distúrbio Bipolar II (Episódios Depressivos Principais Recorrentes com Episódios Hipo maníaco) (296.89), Distúrbio Ciclotímicos (301.13) e Distúrbio Bipolar De Outra Forma não Especificada (296.80); Outros Distúrbios de Humor incluindo Distúrbio de Humor Em virtude de uma Condição Médica Geral (293.83) que inclui os subtipos Com Características Depressivas, Com Episódio tipo Depressivo Principal, Com Características Maníacas e Com Características Misturadas), Induzida por Substância Distúrbio de Humor (incluindo os subtipos Com Características Depressivas, Com Características Maníacas e Com Características Misturadas) e Distúrbio de Humor De Outra Forma não Especificada (296.90).

[0115]Distúrbios de ansiedade incluindo Ataque de pânico; Distúrbio de Pânico incluindo Distúrbio de Pânico sem Agorafobia (300.01) e Distúrbio de Pânico com Agorafobia (300.21); Agorafobia; Agorafobia Sem Histórico de Distúrbio de Pânico (300.22), Fobia Específica (300.29, anteriormente Fobia Simples) incluindo os subtipos Animal, Ambiente Natural, Lesão de Injeção de Sangue, Situacional e Outro Tipo), Fobia Social (Distúrbio de Ansiedade Social, 300.23), Distúrbio Obsessivo-Compulsivo (300.3), Distúrbio de Tensão Pós-traumático (309.81), Distúrbio de Tensão Aguda (308.3), Distúrbio de Ansiedade Generalizada (300.02), Distúrbio de Ansiedade Em virtude de uma Condição Médica Geral (293.84), Distúrbio de Ansiedade Induzida por Substância, Distúrbio de Ansiedade de Separação (309.21), Distúrbios de Ajuste com Ansiedade (309.24) e Distúrbio de Ansiedade De Outra Forma não Especificada (300.00).

[0116]Distúrbios relacionados a substância incluindo Distúrbios de Uso de Substância tal como Dependência de Substância, Desejo de Substância e Abuso de Substância; Distúrbios Induzidos por Substância tal como Intoxicação por Substância, Retirada da Substância, Delírio Induzido por Substância, Demência Persistente Induzida por Substância, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Substância,

Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Substância, Disfunção Sexual Induzida por Substância, Distúrbio do Sono Induzido por Substância e Distúrbio da Percepção Persistente Alucinógena (Flashbacks); Distúrbios Relacionados a Álcool tal como Dependência de Álcool (303.90), Abuso de Álcool (305.00), Intoxicação por Álcool (303.00), Retirada do Álcool (291.81), Delírio por Intoxicação a Álcool, Delírio de Retirada de Álcool, Demência Persistente Induzida por Álcool, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Álcool, Distúrbio Psicótico Induzido por Álcool, Distúrbio de Humor Induzido por Álcool, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Distúrbio do Sono Induzido por Álcool e Distúrbio Relacionado a Álcool De Outra Forma não Especificada (291.9); Distúrbios Relacionados a Anfetamina (ou tipo Anfetamina) tais como Dependência de Anfetamina (304.40), Abuso de Anfetamina (305.70), Intoxicação por Anfetamina (292.89), Retirada de Anfetamina (292.0), Delírio por de Intoxicação Anfetamina, Distúrbio Psicótico Induzido por Anfetamina, Distúrbio de Humor Induzido por Anfetamina, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Anfetamina, Disfunção Sexual Induzido por Anfetamina, Distúrbio do Sono Induzido por Anfetamina e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Anfetamina (292.9); Distúrbios Relacionados a cafeína tais como Intoxicação por Cafeína (305.90), Distúrbio de Ansiedade Induzido por Cafeína, Distúrbio do Sono por Induzido Cafeína e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Cafeína (292.9); Distúrbios Relacionado a Maconha tais como Dependência a Maconha (304.30), Abuso de Maconha (305.20), Intoxicação por Maconha (292.89), Delírio por Intoxicação de Maconha, Distúrbio Psicótico Induzido por Maconha, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Maconha e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Maconha (292.9); Distúrbios Relacionado a Cocaína tais como Dependência de Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Retirada de Cocaína (292.0), Delírio por Intoxicação de

Cocaína, Distúrbio Psicótico Induzido por Cocaína, Distúrbio de Humor Induzido por Cocaína, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Cocaína, Disfunção Sexual Induzida por Cocaína, Distúrbio do Sono Induzido por Cocaína e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Cocaína (292.9); Distúrbios Relacionados a Alucinógeno tais como Dependência de Alucinógeno (304.50), Abuso de Alucinógeno (305.30), Intoxicação por Alucinógeno (292.89), Distúrbio da Percepção Persistente Alucinógena (Flashbacks) (292.89), Delírio por Intoxicação de Alucinógeno, Distúrbio Psicótico Induzido por Alucinógeno, Distúrbio de Humor Induzido por Alucinógeno, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Alucinógeno e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Alucinógeno (292.9); Distúrbios Relacionado a Inalante tais como Dependência de Inalante (304.60), Abuso de Inalante (305.90), Intoxicação por Inalante (292.89), Delírio por Intoxicação de Inalante, Demência Persistente Induzida por Inalante, Distúrbio Psicótico Induzido por Inalante, Distúrbio de Humor Induzido por Inalante, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Inalante e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Inalante (292.9); Distúrbios Relacionados a Nicotina tais como Dependência de Nicotina (305.1), Retirada de Nicotina (292.0) e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Nicotina (292.9); Distúrbios Relacionado a Opióide tais como Dependência de Opióide (304.00), Abuso de Opióide (305.50), Intoxicação por Opióide (292.89), Retirada de Opióide (292.0), Delírio por Intoxicação por Opióide, Distúrbio Psicótico Induzido por Opióide, Distúrbio de Humor Induzido por Opióide, Disfunção Sexual Induzido por Opióide, Distúrbio do Sono Induzido por Opióide e Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionados a opióide (292.9); Distúrbios Relacionados a Fenciclideno (ou Tipo Fenciclideno) tais como Dependência de Fenciclideno (304.60), Abuso de Fenciclideno (305.90), Intoxicação por Fenciclideno (292.89), Delírio por Intoxicação de Fenciclideno, Distúrbio Psicótico Induzido por Fenciclideno, Distúrbio de Humor Induzido por Fenciclideno, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Fenciclideno e

Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Fenciclideno (292.9); Distúrbios Relacionados a Sedativo-, Hipnótico-, ou Ansiolítico tais como Dependência Sedativa, Hipnótica, ou Ansiolítica (304,10), Abuso Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico (305.40), Sedativo, Intoxicação Hipnótica, ou Ansiolítica (292.89), Retirada de Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico (292.0), Delírio por Intoxicação de Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítica, Delírio de Retirada Sedativa, Hipnótica, ou Ansiolítica, Demência Persistente Sedativa, Hipnótica, ou Ansiolítica, Distúrbio Amnésico Persistente Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico, Distúrbio Psicótico induzido por Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico, Distúrbio de Humor Induzido por Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico, Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico Distúrbio de Ansiedade Induzido por Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico Disfunção Sexual Induzido por, Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico Distúrbio do Sono Induzido por e Sedativo, Hipnótico, ou Distúrbio De Outra Forma não Especificada Relacionado a Ansiolítico (292.9); Distúrbio Relacionados a Polissubstância tal como Dependência de Polissubstância (304.80); e Outros Distúrbios relacionados a substância tal como Esteróides Anabólicos, inalantes de Nitrato e Óxido Nitroso (ou desconhecidos).

[0117]Distúrbios do Sono incluindo Distúrbios do Sono primário tais como Dissonias tais como Insônia Primária (307,42), Hipersonia Primária (307,44), distúrbios do sono Relacionado a Respiração (780.59), Distúrbio do Sono Relacionado a Rítimo Circadiano (307,45) e Dissonia De Outra Forma não Especificada (307,47); Distúrbios do Sono primários tais como Parassonias tais como Distúrbio de Pesadelo (307,47), Distúrbio do Terror Noturno (307,46), Distúrbio de Sonambulismo (307,46) e Parassonia De Outra Forma não Especificada (307,47); Distúrbios do Sono Relacionados a Um outro Distúrbio Mental tal como Insônia Relacionada a Um outro Distúrbio Mental (307,42) e Hipersonia Relacionada a Um outro Distúrbio Mental (307,44); Distúrbio do Sono Em virtude de uma Condição Médica Geral, em particular distúrbios do sono associados com tais doenças como distúrbios neurológicos,

dor neuropática, síndrome da perna inquieta, doenças cardíacas e pulmonares; e Distúrbio do Sono Induzido por Substância incluindo os subtipos Insônia, Hipersonia, Parassonia e Misturado; apnéia do sono e síndrome de alteração do fuso horário.

[0118]Distúrbios da alimentação tal como Anorexia Nervosa (307.1) incluindo os subtipos restritivo e Ingestão compulsiva/autoindução de vômito; Bulimia Nervosa (307.51) incluindo os subtipos Autoindução de vômito e Não autoindução de vômito; Obesidade; Distúrbio de Alimentação compulsiva; Distúrbio ingestão compulsiva; e Distúrbio de Alimentação De Outra Forma não Especificada (307.50).

[0119]Distúrbios de Espectro do Autismo incluindo Distúrbio Autístico (299.00), Distúrbio de Asperger (299.80), Distúrbio de Rett (299.80), Distúrbio Desintegrativo da Infância (299.10) e Distúrbio Abrangente De Outra Forma não Especificada (299.80, incluindo Autismo Atípico).

[0120]Distúrbio do Déficit da Atenção/Hiperatividade incluindo os subtipos Distúrbio de Déficit da Atenção/Hiperatividade Combinada (314.01), Distúrbio de Déficit da Atenção/Hiperatividade Predominantemente Desatento (314.00), Distúrbio de Déficit da Atenção/Hiperatividade de Impulso Hiperativo (314.01) e Distúrbio de Déficit da Atenção/Hiperatividade De Outra Forma não Especificada (314.9); Distúrbio Hipercinético; Distúrbios de Perturbação do Comportamento tal como Distúrbio da Conduta incluindo os subtipos de início de ação na infância (321.81), início de ação na Adolescência (312.82) e início de ação Não especificada (312.89), Distúrbio Desafiador de Oposição (313.81) e Distúrbio de Perturbação do Comportamento De Outra Forma não Especificada; e Distúrbios Tic tal como Distúrbio de Tourette (307.23):

[0121]Distúrbios de Personalidade incluindo os subtipos Distúrbio de Personalidade Paranóica (301.0), Distúrbio de Personalidade Esquizóide (301.20), Distúrbio de Personalidade Esquizotípica (301,22), Distúrbio de Personalidade Antisocial (301.7), Distúrbio de Personalidade Limítrofe (301,83), Distúrbio de Personalidade

Histriônica (301.50), Distúrbio de Personalidade Narcisista (301.81), Distúrbio de Personalidade Evitação (301.82), Distúrbio de Personalidade Dependente (301.6), Distúrbio de Personalidade Obsessiva-Compulsiva (301.4) e Distúrbio de Personalidade De Outra Forma não Especificada (301.9):

[0122]Compostos da invenção podem ser usados para Disfunções Sexual incluindo Distúrbios do Desejo Sexual tais como Distúrbio de Desejo Sexual Hipoativo (302.71), e Distúrbio de Aversão Sexual (302.79); distúrbios de excitação sexual tais como Distúrbio Excitação Sexual Feminina (302.72) e Distúrbio Erétil Masculino (302.72); distúrbios orgásmico tais como Distúrbio Orgásmico Feminino (302.73), Distúrbio Orgásmico Masculino (302.74) e Ejaculação Prematura (302.75); distúrbio de dor sexual tais como Dispareunia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual De Outra Forma não Especificada (302.70); parafilias tais como Exibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frivolidade (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Transvéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) e Parafilia De Outra Forma não Especificada (302.9); distúrbios de identidade do gênero tal como Distúrbio de Identidade do Gênero em Crianças (302.6) e Distúrbio de Identidade do Gênero em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Distúrbio Sexual De Outra Forma não Especificada (302.9).

[0123]Compostos da invenção podem ser também usados como agentes anti-inflamatórios. Em particular, eles podem ser usados no tratamento de inflamação em asma, influenza, bronquite crônica e artrite reumatóide; no tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal tais como doença de Crohn, colite ulcerativa, doença do intestino inflamatório e dano induzido por medicamento anti-inflamatório não esteroide; doenças inflamatórias da pele tais como herpes e eczema; doenças inflamatórias da bexiga tais como cistite, bexiga hiperativa e incontinência de urgência; e inflamação no olho e dental.

[0124]Compostos da invenção pode ser também usados em o tratamento de

distúrbios alérgicos, em particular distúrbios alérgicos da pele tal como urticária, e distúrbios alérgicos das vias aéreas tal como rinite.

[0125] Compostos da invenção são também usados no tratamento de êmese, isto é, náusea, ânsia de vômito e vômito. Êmese inclui êmese aguda, êmese atrasada e êmese antecipatória. Compostos da invenção são usados no tratamento de êmese, entretanto induzida. Por exemplo, êmese pode ser induzida por medicamentos tal como agentes quimioterapêuticos de câncer tal como agentes de alquilação, por exemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina e clorambucila; antibióticos citotóxicos, por exemplo, dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C e bleomicina; anti-metabólitos, por exemplo, citarabina, metotrexato e 5- fluoruracila; alcalóides da vinca, por exemplo, etoposídeo, vinblastina e vincristina; e outros tais como cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiuréia; e combinações desses; vômito por radiação; terapia de radiação, por exemplo, irradiação do tórax ou abdome, tal como no tratamento de câncer; venenos; toxinas tais como toxinas causadas por distúrbios metabólicos ou por infecção, por exemplo, gastrite, ou liberadas durante infecção gastrointestinal bacteriana ou viral; gravidez; distúrbios vestibulares, tais como doença de movimento, vertigem, tontura e doença de Meniere; doenças pós-operatória; obstrução gastrointestinal; menor mobilidade gastrointestinal; visceral, por exemplo, infarto miocárdial ou peritonite; enxaqueca; maior pressão intercraniana; menor pressão intercraniana (por exemplo, doenças de altitude); analgésicos de opióide, tal como morfina; e doença de refluxo gastroesofageal (GERD) tal como GERD erosiva e GERD sintomática ou GERD não erosiva, indigestão ácida, superindulgência de comida ou bebida, estômago ácido, acidez estomacal, náusea seguida por vômito/regurgitação, azia, tais como azia episódica, azia noturna, e azia induzida por alimento, dispepsia e dispepsia funcional.

[0126] Compostos da invenção pode ser também usados no tratamento de distúrbios gastrointestinais tais como síndrome do intestino irritável, doença do refluxo

gastroesofageal (GERD) tal como GERD erosiva e GERD sintomática ou GERD não erosiva, indigestão ácida, superindulgência de comida ou bebida, estômago ácido, acidez estomacal, náusea seguido de vômito/regurgitação, azia, tal como azia episódica, azia noturna, e azia induzida por alimento, dispepsia e dispepsia funcional (tais como dispepsia tipo úlcera, dispepsia tipo dismotilidade e dispepsia não especificada) constipação crônica; distúrbios da pele tal como psoríase, prurite e queimadura de sol; doenças vasoespáticas tais como angina, dor de cabeça vascular e doença de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasma cerebral após hemorragia subaracnóide; doenças de fibrose e colágeno tais como escleroderma e fasciolíase eosinofílico; distúrbios relacionados a supressão ou melhoria imune ou tal como lupus eritematoso sistêmico e doenças reumáticas tal como fibrosite; e tosse.

[0127]No contexto da presente invenção, o termo "dor" inclui: dor inflamatória crônica (por exemplo, dor associada com artrite reumatóide, osteoartrite, reumatóide espondilite, artrite de gota e artrite juvenil); dor do músculo esquelético; dor lombar e pescoço; distensões e luxações; dor neuropática; dor simpaticamente mantida; miosite; dor associada com câncer e fibromialgia; dor associada com enxaqueca; dor associada com dor de cabeça em salvas e diariamente crônica; dor associada com influenza ou outras infecções virais, tal como a gripe comum; febre reumática; dor associada com distúrbios do intestino funcional tais como dispepsia não úlcera, dor o peito não cardíaco e síndrome do intestino irritável; dor associada com isquemia miocárdica; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dente; dismenorréia; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dor regional complexa (CRPS tipos I e II); síndromes de dor neuropática (incluindo neuropatia diabética; dor neuropática induzida quimioterapeuticamente; dor do nervo ciático; dor lombar não específica; dor de esclerose múltipla; neuropatia relacionado a HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia trigeminal); e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônica.

[0128] Compostos da invenção podem ser usados em caquexia incluindo caquexia sistêmica, caquexia secundária a infecção ou malignância e caquexia secundária a AIDS, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e insuficiência pulmonar.

[0129] Compostos da invenção podem ser também usados para tratamento de pacientes que sofrem de síndrome de anorexia-caquexia que é uma condição debilitante caracterizando a jornada clínica de pacientes que sofrem de doenças crônicas incluindo câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose, falência cardíaca crônica, e insuficiência renal em estágio terminal.

[0130] Todas as várias formas e subformas dos distúrbios aqui mencionados são contempladas como parte da presente invenção.

[0131] Compostos da invenção são particularmente usados no tratamento ou prevenção de depressão, ansiedade, distúrbios do sono ou ênese.

[0132] Compostos da invenção são particularmente usados no tratamento ou prevenção de distúrbios do sono.

[0133] A invenção portanto diz respeito a um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para uso em terapia.

[0134] Assim, a invenção também diz respeito a um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para uso como uma substância terapêutica no tratamento ou profilaxia dos distúrbios anteriores.

[0135] A invenção diz respeito adicionalmente a um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para uso no tratamento de depressão, ansiedade, distúrbios do sono ou ênese.

[0136] A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia de condições mediadas por taquicininas, em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0137]A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia de condições para que antagonismo de receptor NK1 seja benéfico, em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0138]A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia dos distúrbios anteriores, em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0139]A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia de depressão, ansiedade, distúrbios do sono ou êmese em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0140]Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de condições mediadas por taquicardias.

[0141]Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de condições para que antagonismo de receptor NK1 seja benéfico.

[0142]Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para uso no tratamento dos distúrbios anteriores.

[0143]Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de depressão, ansiedade, distúrbios do sono

ou êmese.

[0144]Quando usado em terapia, os compostos da fórmula (I) são normalmente formulados em uma composição farmacêutica padrão. Tais composições podem ser preparadas usando procedimentos padrões.

[0145]A presente invenção diz respeito adicionalmente a uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0146]A presente invenção diz respeito adicionalmente a uma composição farmacêutica para uso no tratamento dos distúrbios anteriores que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0147]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios psicóticos: i) antipsicóticos; ii) medicamentos para efeitos colaterais extrapiramidais, por exemplo, anticolinérgicos (tais como benztropina, biperideno, prociclideno e triexifenidila), antihistamínicos (tal como difenidramina) e dopaminérgicos (tal como amantadina); iii) antidepressivos; iv) ansiolíticos; e v) melhoradores cognitivos por exemplo, inibidores de colinesterase (tal como tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina).

[0148]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com antidepressivos para tratar ou prevenir depressão e distúrbios de humor.

[0149]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com um analgésico de opióide para tratar e prevenir dor.

[0150]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir doença bipolar: i) estabilizadores de humor; ii) antipsicóticos; e iii) antidepressivos.

[0151]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios de ansiedade: i) ansiolíticos; e ii)

antidepressivos.

[0152] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar retirada de nicotina e reduzir desejo de nicotina: i) terapia de substituição de nicotina, por exemplo, uma formulação sublingual de beta-ciclodextrina nicotina e emplastos de nicotina; e ii) bupropiona.

[0153] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar retirada de álcool e reduzir desejo de álcool: i) antagonistas do receptor de NMDA, por exemplo, acamprosato; ii) agonistas do receptor de GABA por exemplo, tetrabamato; e iii) antagonistas do receptor de opióide por exemplo, naltrexona.

[0154] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar retirada de opiato e reduzir desejo de opiato: i) agonista do receptor de opióide mu/antagonista do receptor de opióide kappa, por exemplo, buprenorfina; ii) antagonistas do receptor de opióide por exemplo, naltrexona; e iii) anti-hipertensivos vasodilatadores por exemplo, lofexidina.

[0155] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios do sono: i) benzodiazepinas, por exemplo, temazepam, lormetazepam, estazolam e triazolam; ii) hipnóticos não benzodiazepina por exemplo, Zolpidem, zopiclona, zaleplon e indiplona; iii) barbituratos por exemplo, aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital e fenobarbital; iv) antidepressivos; v) outros hipnóticos sedativos por exemplo, hidrato de cloral e clorometiazol.

[0156] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar anorexia: i) estimulantes de apetite por exemplo, ci-proetidina; ii) antidepressivos; iii) antipsicóticos; iv) zinco; e v) agentes pré-menstruais por exemplo, piridoxina e progesteronas.

[0157] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os

seguintes agentes para tratar ou prevenir bulimia: i) antidepressivos; ii) antagonistas do receptor de opióide; iii) antieméticos, por exemplo, ondansetrona; iv) antagonistas do receptor de testosterona por exemplo, flutamida; v) estabilizadores de humor; vi) zinco; e vii) agentes pré-menstruais.

[0158] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepressivos; iii) ansiolíticos; e iv) estimulantes por exemplo, metilfenidato, formulações de anfetamina e pemolina.

[0159] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir ADHD: i) estimulantes, por exemplo, metilfenidato, formulações de anfetamina e pemolina; e ii) não estimulantes por exemplo, inibidores de ré-captção de norepinefrina (tal como atomoxetina), agonistas de adrenoceptor alfa 2 (tal como clonidina), antidepressivos, modafinila, e inibidores de colinesterase (tal como galantamina e donezepila).

[0160] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar distúrbios de personalidade: i) antipsicóticos; ii) antidepressivos; iii) estabilizadores de humor; e iv) ansiolíticos.

[0161] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir disfunção sexual masculina: i) inibidores de fosfodiesterase V, por exemplo, vardenafil e sildenafil; ii) agonistas de dopamina/inibidores de transporte de dopamina, por exemplo, apomorfina e bupropiona; iii) antagonistas alfa adrenoceptor por exemplo, fentolamina; iv) agonistas prostaglandina, por exemplo, alprostadila; v) agonistas de testosterona tal como testosterona; vi) inibidores de transporte de serotonina por exemplo, inibidores de ré-captção de serotonina; v) inibidores de transporte de noradrenalina, por exemplo, reboxetina e vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por exemplo, flibanserina.

[0162] Compostos da invenção podem ser usados em combinação com os

mesmos agentes especificados para disfunção sexual masculina para tratar ou prevenir disfunção sexual feminina, e além disso, um agonista de estrógeno tal como estradiol.

[0163]Medicamentos antipsicóticos incluem Antipsicóticos Típicos (por exemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona e loxapina); e Antipsicóticos Atípicos (por exemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona e amisulprido).

[0164]Medicamentos antidepressivos incluem inibidores de ré-captção de serotonina (tais como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina); inibidores de ré-captção de serotonina dupla/noradrenalina (tais como venlafaxina, duloxetina e milnaciprano); inibidores de ré-captção de noradrenalina (tal como reboxetina); antidepressivos tricíclicos (tais como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina); inibidores de oxidase de monoamina (tais como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina e tranilcipromina); e outros (tal como bupropiona, mianserina, mirtazapina, nefazodona e trazodona).

[0165]Os medicamentos estabilizadores de humor incluem lítio, valproato de sódio/ácido valpróico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato e tiagabina.

[0166]Ansiolíticos incluem benzodiazepinas tais como alprazolam e lorazepam.

[0167]Analgésicos de opióide incluem alfentanila, buprenorfina, butorfanol, carfentanila, codeína, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, lofentanila, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifenem, remifentanila e sufentanila.

[0168]Compostos da invenção podem ser usados em combinação com bloqueadores de canal de NA para tratar epilepsia, depressão e distúrbios de humor,

distúrbios psicóticos ou dor.

[0169]No contexto da combinação com bloqueadores de canal de NA, o termo "epilepsia" deve incluir distúrbios convulsivos e síndromes de epilepsia. Os vários tipos de Epilepsia e convulsões aqui mencionados a seguir são contemplados como parte da presente invenção: convulsões de início de ação parcial (substituindo epilepsia do lobo temporal, epilepsia neocortical e de Rasumssen), início de ação de convulsões generalizadas, as convulsões da síndrome de Lennox Gastaut (tônicas, atônicas, mioclônicas, atípicas ausentes e tônicas-clônicas generalizadas), síndromes de convulsão ausente e epilepsia mioclônica juvenil.

[0170]Combinação de compostos da invenção com um bloqueador de canal de Na pode também ser usada no tratamento e/ou prevenção de distúrbios tratáveis e/ou preveníveis com agentes anticonvulsivos, tal como epilepsia incluindo epilepsia pós-traumática, distúrbios compulsivos obsessivos (OCD), distúrbios do sono (incluindo distúrbios de ritmo circadiano, insônia & narcolepsia), tics (por exemplo, síndrome Gilles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidade), e disfunção da junta temporomandibular.

[0171]No contexto da combinação com bloqueadores de canal de NA o termo "distúrbio psicótico" inclui: i) Esquizofrenia incluindo os subtipos Paranóica (295.30), Desorganizado (295.10), Catatônico (295.20), Não diferenciado (295.90) e Residual (295.60); Distúrbio Esquizofreniforme (295.40); Distúrbio Esquizoafetivo (295.70) incluindo os subtipos Bipolar e Depressivo; Distúrbio Desilusional (297.1) incluindo os subtipos Erotomaníaco, Grandioso, Desconfiado, Perseguidor, Somático, Misturado e Não especificado; Distúrbio Psicótico Resumido(298.8); Distúrbio Psicótico Compartilhado (297.3); Distúrbio Psicótico Em virtude de uma Condição Médica Geral incluindo os subtipos Com Desilusões e Com Alucinações; Distúrbio Psicótico Induzido por Substância incluindo os subtipos Com Desilusões (293.81) e Com Alucinações (293.82); e Distúrbio Psicótico De Outra Forma não Especificada

(298.9).

[0172]No contexto da combinação com bloqueadores de canal de NA, o termo "dor" inclui: dor inflamatória crônica (por exemplo, dor associada com artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite de gota e artrite juvenil); dor do músculo esquelético; dor lombar e pescoço; distensões e luxações; dor neuropática; dor simpaticamente mantida; miosite; dor associada com câncer e fibromialgia; dor associada com enxaqueca; dor associada com dor de cabeça em salvas e diariamente crônica; dor associada com influenza ou outras infecções virais, tal como o gripe comum; febre reumática; dor associada com distúrbios do intestino funcional tal como dispepsia não úlcera, dor do peito não cardíaco e síndrome do intestino irritável; dor associada com isquemia miocárdica; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dente; dismenorréia; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome dor de regional complexa (CRPS tipos I e II); síndromes da dor neuropática (incluindo neuropatia diabética; dor neuropática induzida quimioterapeuticamente; dor do nervo ciático; dor lombar não específica; dor de esclerose múltipla; neuropatia relacionado a HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia trigeminal); e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas.

[0173]No contexto da combinação com bloqueadores de canal de NA o termo "depressão e distúrbio de humor" inclui Depressão e distúrbios de humor incluindo Episódio Depressivo Principal, Episódio maníaco, Episódio misturado e Episódio hipomaníaco; Distúrbios Depressivos incluindo Distúrbio Depressivo principal, Distúrbio Distímico (300.4), Distúrbio Depressivo De Outra Forma não Especificada (311); Distúrbios Bipolares incluindo Distúrbio Bipolar I, Distúrbio Bipolar II (Episódios Depressivos Principais Recorrentes com Episódios Hipomaníacos) (296.89), Distúrbio Ciclotímicos (301.13) e Distúrbio Bipolar De Outra Forma não Especificada (296.80); Outros Distúrbios de humor incluindo Distúrbio de Humor Em virtude de uma Condição Médica Geral (293.83) que inclui os subtipos Com Características

Depressivas, Com Episódio tipo Depressivo Principal, Com Características maníacas e Com Características Misturadas), Distúrbio de Humor Induzido por Substância (incluindo os subtipos Com Características Depressivas, Com Características maníacas e Com Características Misturadas) e Distúrbio de Humor De Outra Forma não Especificada (296.90).

[0174]Em uma modalidade, a "depressão e distúrbio de humor" que podem ser tratados por administração de uma combinação de compostos da invenção com bloqueadores de canal de Na é um distúrbio bipolar.

[0175]Em uma modalidade, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro- Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N- (fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)- 1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5- (2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-1,7- diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[[2- fluorfenil]metil]óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0176]Em uma modalidade adicional, a combinação da maneira aqui supra-definida compreende um bloqueador de canal de Na selecionado do grupo que consiste em fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro- Epanutin™ ou Cereneu™), oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™), fenitoína, carbamazepina (Carbatrol, Equetro™), lidocaína (ALGRX-3268), Safinamida (NW-1015), Ralfinami-

da (NW-1029), lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida), e rufinamida (RUF-331).

[0177]Em uma modalidade adicional, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na selecionado do grupo que consiste em: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona;

[0178](2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona; (5R)-5-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi)fenil)-L-prolinamida ou sais ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[0179]Em uma outra modalidade adicional, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na que é 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0180]Composto 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis são descritos na patente consentida EP EP0021 121 B e na patente U.S. 4.602.017. Composto 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por qualquer método descrito em EP0021121 B e US 4.602.017.

[0181]Em uma outra modalidade, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na que é R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0182]Composto R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis são descritos na publicação PCT No. WO 97/9317, publicada em 13 de março de 1997. Composto R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina e sais e seus solvatos farmaceuticamente

aceitáveis podem ser preparados por qualquer método descrito em WO 97/9317.

[0183]Em uma outra modalidade adicional, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na que é (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0184]Composto (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis são descritos na publicação PCT No. WO2007/042239. Composto (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por qualquer método descrito em WO2007/042239.

[0185]Em uma outra modalidade adicional, a combinação da maneira aqui supradefinida compreende um bloqueador de canal de Na que é (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0186]Composto (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis são descritos na publicação PCT No. WO2007/042240. Composto (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona e sais e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por qualquer método descrito em WO2007/042240.

[0187]Em uma modalidade, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-

1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; e (2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0188]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da invenção junto com um agente ou agentes terapêuticos adicionais.

[0189]As combinações referidas anteriormente podem convenientemente ser apresentadas para uso na forma de um formulação farmacêutica e assim formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação da maneira definida anteriormente junto com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável compreendem um aspecto da invenção adicional. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados tanto sequencialmente quanto simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas.

[0190]Quando um composto da invenção é usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode diferir daquela de quando o composto é usado sozinho. Doses apropriadas serão facilmente percebidas pelos versados na técnica.

[0191]Assim, em uma modalidade, uma combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na é provido, em que pelo menos uma delas é em uma dose subterapêutica.

[0192] Uma dose subterapêutica significa uma dose de um medicamento abaixo da exigida para produzir benefício clínico significativo para o paciente quando administrada sozinha.

[0193] Em uma modalidade, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na, em dose subterapêutica, que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorfenil)metil)óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorfenil)metil)óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-((2-fluorfenil)metil)óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; e um composto da invenção.

[0194] Em uma outra modalidade, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um

sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; e um composto da invenção a uma dose subterapêutica.

[0195] Em uma modalidade adicional, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodi-lantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; e um composto da fórmula (I) ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; tal composto da fórmula (I) e composto do bloqueador de canal de Na sendo ambos administrados em uma dose subterapêutica.

[0196] Em uma modalidade, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na, em dose subterapêutica, que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Ce-

rebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; e (2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

[0197]Em uma outra modalidade, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ ou Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ ou Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável,

e (5R)-5-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável; e (2R,5S,7R) -N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em uma dose subterapêutica.

[0198]Em uma modalidade adicional, a combinação de um composto da invenção com um bloqueador de canal de Na, compreende um bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: fosfenitoína (CerebyxTM, Prodi-lantinTM, Pro-EpanutinTM ou CereneuTM); oxcarbazepina (TrileptalTM, OxrateTM ou WockhardtTM); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, EquetroTM); lidocaína (ALGRX-3268); safinamida (NW-1015); ralfinamida (NW-1029); lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metóxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, e (5R)-5-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável; e [2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal farmacologicamente aceitável deste; tal composto (2R,5S,7R) -N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida e um composto do bloqueador de canal de Na sendo ambos administrados em uma dose subterapêutica.

[0199]Assim, a invenção também diz respeito a uma combinação de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de Na, para uso em terapia.

[0200] Assim, a invenção também diz respeito a uma combinação de (2R,5S,7R) -N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um composto do bloqueador de canal de Na que é selecionado do grupo que consiste em: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; para uso como uma substância terapêutica no tratamento ou profilaxia de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbios psicóticos ou dor.

[0201] Em uma modalidade, a invenção diz respeito a uma combinação de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de Na, para uso como uma substância terapêutica no tratamento ou profilaxia de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbio psicótico ou dor.

[0202] Em uma modalidade, a invenção diz respeito a uma combinação de (2R,5S,7R) -N⁸-{(1R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um composto do bloqueador de canal de Na, que é selecionado do grupo que consiste em: 3,5- diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-

metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; para uso como uma substância terapêutica no tratamento ou profilaxia de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbios psicóticos ou dor.

[0203]A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbios psicóticos ou dor, em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de Na.

[0204]A invenção diz respeito adicionalmente a um método de tratamento ou profilaxia de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbios psicóticos ou dor, em mamíferos incluindo humanos, que compreende administrar à pessoa que sofre uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de {(2R,5S,7R) -N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um composto do bloqueador de canal de Na, que é selecionado do grupo que consiste em: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3- diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2-fluorfenil]metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-[[2- fluorfenil]metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-[[2- fluorfenil]metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0205]Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de uma combinação de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de

Na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbio psicótico ou dor.

[0206] Em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de uma combinação de (2R,5S,7R)-N⁸-{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um composto do bloqueador de canal de Na, que é selecionado do grupo que consiste em: 3,5- diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluormetil pirimidina, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2- fluorfenil)metil]óxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável; (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, ou um sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, e (5R)-5-(4-{[(2-fluorfenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de epilepsia, depressão e distúrbios de humor, distúrbios psicóticos ou dor.

[0207] Quando usado em terapia, combinações de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de Na são normalmente formuladas em uma composição farmacêutica padrão. Tais composições podem ser preparadas usando procedimentos padrões.

[0208] A presente invenção diz respeito adicionalmente a uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um composto do bloqueador de canal de Na e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0209] Uma composição farmacêutica da invenção, que pode ser preparada por mistura, à temperatura ambiente e pressão atmosférica, é normalmente adaptada para administração oral, parenteral ou retal e, como tal, pode ser na forma de comprimidos, cápsulas, preparações líquida orais, pós, grânulos, pastilhas, pós re-

constituíveis, soluções injetáveis ou infusíveis ou suspensões ou supositórios. Composições administráveis oralmente são no geral preferidas.

[0210]Comprimidos e cápsulas para administração oral podem ser em forma de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais, tal como agentes de ligação, cargas, lubrificantes de prensagem de comprimido, desintegrantes e agentes umectantes aceitáveis. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos em prática farmacêutica normal.

[0211]Preparações líquidas orais podem ser na forma, por exemplo, de suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), conservantes, e, se desejado, flavorizantes ou colorantes convencionais.

[0212]Para administração parenteral, formas de dosagem unitárias fluido são preparadas utilizando um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um veículo estéril. O composto, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser tanto suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação das soluções, o composto pode ser dissolvido para injeção e filtro esterilizado antes do enchimento em um frasco ou ampola adequado e vedação. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, conservantes e agentes de tamponamento são dissolvidos no veículo. Para melhorar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sobre vácuo. Suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e esterilização não pode ser realizada por filtração.

[0213]O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno an-

tes da suspensão em um veículo estéril. Vantajosamente, um agente tensoativo ou agente umectante é incluído na composição para facilitar distribuição uniforme do composto.

[0214]Composições adequadas para administração transdérmica incluem unguentos, géis e emplastos.

[0215]A composição pode conter de 0,1 % a 99 % em peso, preferivelmente de 10 a 60 % em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. A dose do composto usado no tratamento dos distúrbios supramencionados variará da maneira usual com a gravidade dos distúrbios, o peso da pessoa que sofre, e outros fatores similares. Entretanto, como um guia geral doses unitárias adequadas podem ser 0,05 a 1.000 mg, mais adequadamente 1,0 a 200 mg, e tais doses unitárias podem ser administradas mais que uma vez por dia, por exemplo, duas ou três ao dia. Tal terapia pode estender-se por inúmeras semanas ou meses.

Experimental

[0216]Os Intermediários e Exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos da invenção.

[0217]Nos procedimentos que se segue, depois de cada material de partida, referência a uma descrição é tipicamente provida. Isto é, provido meramente para ajuda aos versados em química. O material de partida pode não necessariamente ter sido preparado a partir do lote referido.

[0218]Os rendimentos foram calculados na hipótese de produtos serem 100 % puros se não estabelecido de outra forma.

[0219]Compostos são nomeados usando software de nomeação química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

[0220]Espectros de ressonância magnética de próton (RMN) foram registrados tanto nos instrumentos Varian a 300, 400, 500 ou 600 MHz, quanto em um ins-

trumento Bruker a 300 MHz e 400 MHz. Deslocamentos químicos são reportados em ppm (δ) usando a linha de solvente residual como padrão interno. Padrões de divisão são projetados como s, singlete; d, doublete; t, triplete; q, quartete; m, multiplete; b, amplo. Os espectros RMN foram registrados a uma temperatura variando de 25 a 90 °C. Quando mais que um confômero ou isômero foi detectado, os deslocamentos químicos para o mais abundante são reportados.

[0221]Corrente de íon total (TIC) e traços cromatográficos DAD UV junto com espectros MS e UV associado com os picos foram captados em um sistema UPLC/MS Acquity™ equipado com detector 2996 PDA e acoplado a um espectrômetro de massa Water Micromass ZQ™ operando em modo de ionização de electroaspersão positivo ou negativo [LC/MS - ES (+ ou -): análises realizadas usando uma coluna C18 Acquity™ UPLC BEH (50 x 2,1 mm, tamanho de partícula 1,7 μ m). fase móvel: A - água + HCO₂H 0,1 %/B - CH₃CN + HCO₂H 0,06 %. Gradiente: t = 0 minuto 3 % B, t = 0,05 minuto 6 % B, t = 0,57 minuto 70 % B, t = 1,06 minuto 99 % B durando por 0,389 minuto, t = 1,45 minuto 3 % B, tempo de parada 1,5 minutos. Coluna T = 40 °C. Vazão = 1,0 mL/minuto. Faixa de Massa: ES (+): 100-1.000 amu. ES (-): 100-800 amu. faixa de detecção UV: 210-350 nm. O uso desta metodologia é indicado por "UPLC" na caracterização analítica dos compostos descritos.

[0222]Análise HPLC indicado por R_t (HPLC): x minuto, foi realizada em um instrumento Agilent série 1100 usando uma coluna Luna 3u C18(2) 100 A (50x2,0 mm) (fase móvel: 100 % [água + TFA 0,05 %] a 95 % [acetonitrila + TFA 0,05 %] em 8 minutos, fluxo = 1 mL/minutos, comprimento de onda de detecção 220 nm. O uso desta metodologia é indicado por "HPLC" na caracterização analítica dos compostos descritos.

[0223]Espectros de massa de infusão direta(MS) foram corridos em um Espectrômetro de massa Agilent MSD 1.100, operando em modo de ionização ES (+) e ES (-) [ES (+): Faixa de Massa: 100-1.000 amu. solvente de infusão: água +

HCO₂H 0,1 %/CH₃CN 50/50. ES (-): Faixa de Massa: 100-1.000 amu. Solvente de Infusão: água + NH₄OH 0,05 %/CH₃CN 50/50] (o uso desta metodologia é indicado por "MS" na caracterização analítica dos compostos descritos) ou em um Espectrômetro de Massa Agilent LC/MSD 1100 acoplado com instrumento HPLC Agilent série 1100, operando em modo de ionização de eletroaspersão positivo ou negativo e tanto condições de Gradiente ácido quanto básica [Gradiente Ácido LC/MS - ES (+ ou -): análises realizadas em uma coluna Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm). fase móvel: A - água + HCO₂H 0,1 % /B - CH₃CN. Gradiente (padrão método): t=0 minuto 0 % (B), de 0 % (B) to 95 % (B) em 5 minutos com duração de 1,5 minuto, de 95 % (B) a 0 % (B) em 0,1 minuto, tempo de parada 8,5 minutos. Coluna T = Vazão de r.t. = 1 mL/minuto. Gradiente (método rápido): t=0 minuto 0 % (B), de 0 % (B) a 95 % (B) em 3 minutos com duração de 1 minuto, de 95 % (B) a 0 % (B) em 0,1 minuto, tempo de parada 4,5 minutos. Coluna T = Vazão de r.t.. = 2 mL/minuto. Gradiente básico LC/MS - ES (+ ou -): análises realizadas em uma coluna XTerra MS C18 (30 x 4,6 mm, 2,5 µm). Fase móvel: A - NH₄HCO₃ aquoso 5 mM + amônia (pH 10)/B - CH₃CN. Gradiente: t = 0 minuto 0 % (B), de 0 % (B) a 50 % (B) em 0,4 minuto, de 50 % (B) a 95 % (B) em 3,6 minutos com duração de 1 minuto, de 95 % (B) a 0 % (B) em 0,1 minuto, tempo de parada 5,8 minutos. Coluna T = Vazão de r.t.. = 1,5 mL/minuto]. Faixa de Massa ES (+ ou -): 100-1.000 amu. Faixa de detecção UV: 220-350 nm (o uso desta metodologia é indicado por "condições de Gradiente ácido ou LC/MS básico " na caracterização analítica dos compostos descritos)

[0224]Para reações envolvendo irradiação de micro-ondas, um Personal Chemistry Emrys™ Optimizer foi usado.

[0225]Cromatografia flash de sílica gel foi realizada em sílica gel malha 230-400 (suprido pela Merck AG Darmstadt, Alemanha) ou sobre cartuchos pré-embalados Varian Mega Be-Si ou sobre cartuchos pré-embalados Biotage Silica ou sobre cartuchos pré- embalados RediSep sílica.

[0226]Cartuchos SPE-SCX são colunas de extração de fase sólida de troca de íon suprido por Varian. O eluente usado com cartuchos SPE-SCX é metanol seguido por solução de amônia 2N em metanol.

[0227]Em inúmeras preparações, purificação foi realizada usando tanto cromatografia flash manual Biotage (Flash+) quanto cromatografia flash automática no sistema SPX (Biotage) usando cartuchos Biotage Silica, ou cromatografia flash automática em Companion CombiFlash (ISCO) usando cartuchos RediSep Silica.

[0228]Cartuchos SPE-Si são colunas de extração de fase sólida de sílica supridas por Varian.

[0229]Diastereoisômero 1 ou diastereoisômero 2 significa um composto da invenção ou um intermediário deste como um diastereoisômero simples cuja configuração absoluta em um estereocentro não foi determinada e este estereocentro é marcado como "U"

[0230]A tabela seguinte lista as abreviações usadas:

BOC-Anidrido Dicarbonato de di-terc-butila

CyCiclohexano

THF Tetrahidrofurano

EtOAc Acetato de etila

CH₃CN Acetonitrila

DCM Diclorometano

DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

Et₂O Éter dietílico

HCl Ácido clorídrico

H₂ Hidrogênio

LiCl Cloreto de lítio

LiOH H₂O Monodrato de hidróxido de lítio

LiHMDS Lítio bis(trimetilsilil)amida

mCPBA Ácido de 3-cloroperbenzóico

MeOH Metanol

Na₂SO₄ Sulfato de sódio

Na₂S₂O₃ Tiosulfato de sódio

NaHCO₃ Bicarbonato de sódio

Na₂HPO₄ Fosfato de sódio dibásico

NH₄Cl Amônio cloreto

Pd/C Paládio em carbono

Si Sílica

TEA Trietilamina

THF tetrahidrofurano

TFA Ácido trifluoracético

DMSO Sulfóxido de dimetila

NH₃ Amônia

min minuto

hr hora

rt Temperatura ambiente

P pressão

Rt Tempo de retenção

ax axial

eq equatorial

BOC- Anidrido dicarbonato de di-terc-butila

Cy Ciclohexano

THF tetrahidrofurano

EtOAc Acetato de etila

CH₃CN Acetonitrila

DCM Diclorometano

DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

Et₂O Éter dietílico

HCl Ácido clorídrico

H₂ Hidrogênio

LiCl Cloreto de lítio

CD Dicroísmo circular

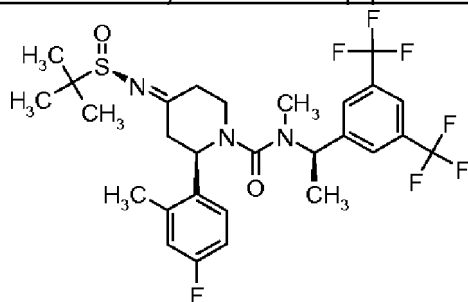
HPLC Cromatografia líquida de alto desempenho

UPLC Cromatografia líquida de Ultra Desempenho

DAD Detector de arranjo de diodo

Intermediário 1

(2R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-{[1,1 - dimetiletil)sulfinil]imino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-1 - piperidinocarboxamida



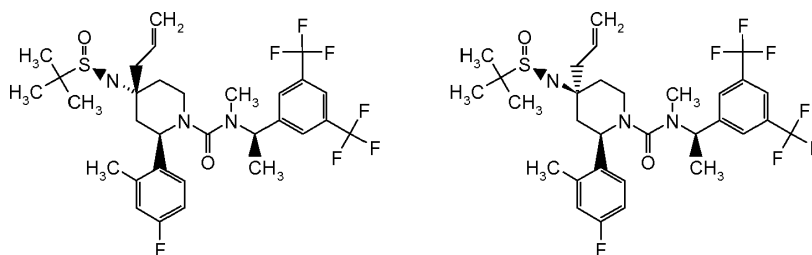
[0231]A uma solução de (2R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-N-metil-4-oxo-1 -piperidinocarboxamida (WO0232867) (4 g, 7,93 mmol) e etóxido de titânio(IV) (8 mL) em THF (10 mL) foi adicionado a 25 °C, sobre nitrogênio, [R)- (+)-2-metil-2-propanossulfinamida (1,15 g, 9,52 mmol, Aldrich) e a mistura da reação foi aquecida a 100 °C. Ela foi agitada a esta temperatura por 3 horas, então ela foi diluída com DCM e salmoura (2 mL) foi adicionada. Um precipitado branco foi formado e ele foi separado por filtração. A solução resultante foi seca (Na₂SO₄) e evaporada até a secura. O bruto foi purificado por cartucho de sílica (25 g) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (2,2 g, 3,62 mmol, 45 % de rendimento) na forma de uma goma amarela. Uma purificação adicional das frações brutas contendo o composto desejado por cromatografia flash em Compani-

on CombiFlash (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) dá composto título adicional (848 mg, 1,40 mmol, 17,6 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 - 8,07 (m, 3 H) 6,70 - 7,43 (m, 3 H) 4,80 - 5,35 (m, 2 H) 3,10 - 3,79 (m, 2 H) 2,42 - 2,95 (m, 7 H) 2,19 - 2,30 (m, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 3 H) 1,01 - 1,22 (m, 9 H); mistura de isômeros E+Z

Intermediários 2 e 3

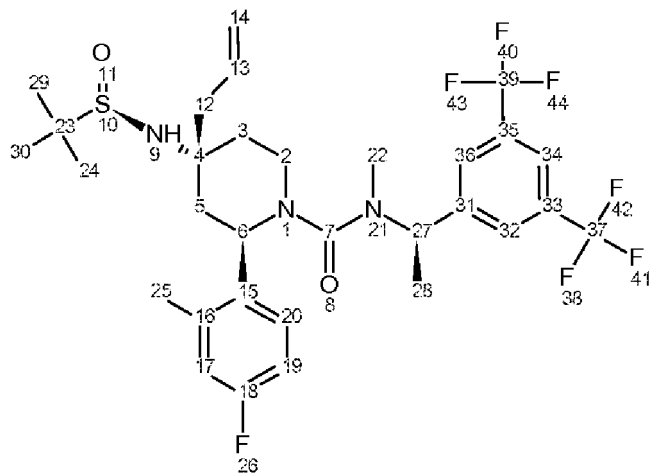
(2R,4R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4{[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxamida(2) e

(2R,4S)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4{[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxamida (3)



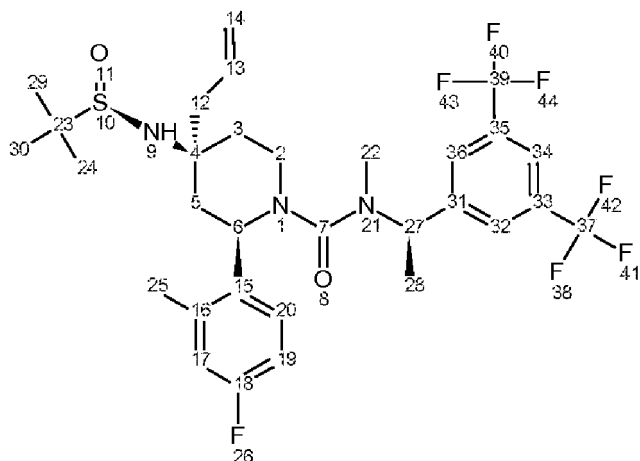
[0232]A uma suspensão de (2R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]imino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-1-piperidinocarboxamida (Intermediário 1, 50 mg, 0,082 mmol) e pó de zinco (16,14 mg, 0,247 mmol, Aldrich) em THF (1,5 mL.) foi adicionado a brometo de alila 25 °C (0,021 mL, 0,247 mmol, Aldrich) e a mistura da reação foi agitada a esta temperatura por 16 horas. Salmoura e EtOAc foram adicionados e a mistura resultante foi filtrada sob Celite® e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3X) e as fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄ e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc; 25 M cartucho Si) para dar dois diferentes produtos:

[0233](1° eluído) (Intermediário 2) (2R,4R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-4- [[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)- 1-piperidinocarboxamida (17,3 mg, 0,026 mmol, 32 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,73 (t, 1 H) 5,84 - 6,01 (m, 1 H) 5,27 - 5,39 (m, 1 H) 4,98 - 5,09 (m, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 4,48 (d, 1 H) 3,16 (d, 1 H) 3,03 (t, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,26 - 2,43 (m, 2 H) 2,00 (d, 1 H) 1,85 (t, 1 H) 1,77 (d, 1 H) 1,45 (d, 3 H) 1,34 - 1,59 (m, 1 H) 1,14 - 1,24 (m, 9 H), 27(R), 10(R), 6(R), C(15) NH(9) trans: a estereoquímica relativa trans foi confirmada por correlação dipolar entre CH(6)ax a CH₂(2)ax e NH(9); A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



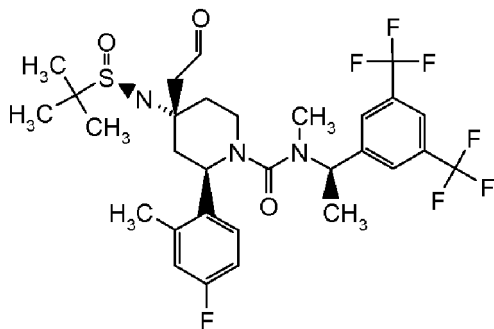
[0234](2° eluído) (Intermediário 3) (2R,4S)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-4- [[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)- 1-piperidinocarboxamida (11,3 mg, 0,017 mmol, 21 % de rendimento) na forma de um óleo incolor. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,77 (t, 1 H) 5,82 - 5,98 (m, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 5,09 - 5,24 (m, 2 H) 4,90 (s, 1 H) 4,34 - 4,42 (m, 1 H) 3,26 - 3,39 (m, 1 H) 2,93 - 3,05 (m, 1 H) 2,70 (s, 3 H) 2,59 (d, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,00 (t, 1 H) 1,77 (d, 1 H) 1,70 (d, 2 H) 1,48 (d, 3 H) 1,09 (s, 9 H), 27(R), 10(R), 6(R), C(15) NH(9)

cis: A estereoquímica relativa cis foi confirmada por correlação dipolar entre CH(6)_{ax} to CH₂(2)_{ax} e CH₂(12); A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



Intermediário 4

(2R,4R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1 - piperidinocarboxamida



[0235]O material de partida usado nesta etapa foi preparado usando o mesmo procedimento descrito antes de ele ser usado em duas reações em paralelo que foram combinadas juntas para a purificação final. Uma solução de (2R,4R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1- piperidinocarboxamida (Intermediário 2, 500 mg, 0,77 mmol) em DCM (50 mL.) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos. A reação foi agitada sobre

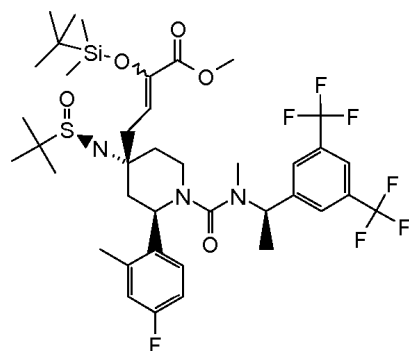
uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (10 mL, 135 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 16 horas para finalizar ozonida residual.

[0236]Entretanto, a mesma reação foi realizada na segunda parte de material. Uma solução de (2R,4R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-[[{(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxamida (Intermediário 2, 480 mg, 0,739 mmol) em DCM (48 mL) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos. A reação foi agitada sobre uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (10 mL, 135 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 16 horas para finalizar ozonida residual.

[0237]As duas misturas das reações foram combinadas e o solvente foi evaporado até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc; cartucho 40 M Si) para dar o composto título (587 mg, 0,90 mmol, 60 % de rendimento) na forma de um óleo amarelo (o rendimento foi calculado considerando a soma das duas quantidades de material de partida usadas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,68 - 9,83 (s, 1 H) 7,91 - 8,05 (m, 1 H) 7,55 - 7,75 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 1 H) 6,83 - 6,95 (m, 1 H) 6,65 - 6,80 (m, 1 H) 5,26 - 5,43 (m, 1 H) 5,17 - 5,26 (m, 1 H) 4,45 - 4,55 (m, 1 H) 3,10 - 3,25 (m, 1 H) 2,96 - 3,10 (m, 1 H) 2,56 - 2,81 (m, 5 H) 2,27 - 2,41 (m, 3 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 1,56 - 1,72 (m, 1 H) 1,47 (d, 3 H) 1,12 - 1,39 (m, 9 H), UPLC: Rt 0,92 minuto, m/z 652 [M+H]⁺.

Intermediário 5

4-[(2R,4R)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]amino]carbonil}-4-[[{(1,1-dimetiletil)sulfil]imino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]-2-butenato de metila

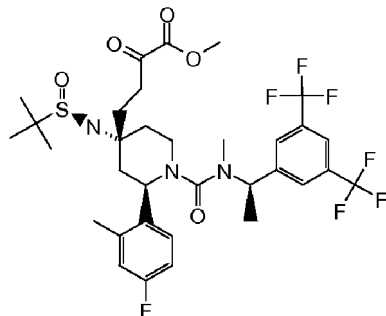


[0238] 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,185 mL, 1,34 mmol, Aldrich) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de cloreto de lítio (55,6 mg, 1,31 mmol, Aldrich) e [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} acetato de metila (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666) (409 mg, 1,31 mmol) em acetonitrila seca (20 mL) e a mistura foi mantida a 0 °C por 1 hora. Uma solução de (2R,4R)-N-[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1-piperidinocarboxamida (Intermediário 4, 585 mg, 0,898 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada por 7 horas enquanto a temperatura aumentou naturalmente para 25 °C. NaHCO₃ aquosa saturado e EtOAc foram adicionados à mistura da reação e as duas fases foram separadas. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (542 mg, 0,65 mmol, 72 % de rendimento) na forma de um sólido branco.

[0239] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 - 8,07 (m, 1 H) 7,56 - 7,76 (m, 2 H) 7,03 - 7,19 (m, 1 H) 6,82 - 6,96 (m, 1 H) 6,57 - 6,80 (m, 1 H) 5,59 - 5,80 (m, 1 H) 5,23 - 5,40 (m, 1 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 4,38 - 4,59 (m, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 2,74 - 2,87 (m, 1 H) 2,59 - 2,74 (m, 4 H) 2,28 - 2,41 (m, 3 H) 1,94 - 2,12 (m, 1 H) 1,72 - 1,94 (m, 2 H) 1,54 - 1,73 (m, 1 H) 1,40 - 1,54 (m, 3 H) 1,11 - 1,39 (m, 9 H) 0,80 - 0,94 (m, 9 H) 0,03 - 0,13 (m, 6 H). UPLC: Rt 1,19 minuto, m/z=838 [M+H]⁺ e 860 [M+Na]⁺.

Intermediário 6

4-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutenoato de metila



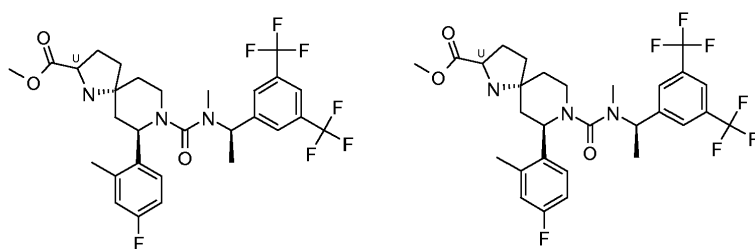
[0240]A uma solução de 4-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]-2-butenato de metila (intermediário 5, 100 mg, 0,119 mmol) e ácido acético (0,014 mL, 0,239 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionado fluoreto de cério (58,0 mg, 0,382 mmol, Aldrich) e a mistura da reação foi agitada a 25 °C por 5 horas. Solução NaHCO₃ saturada foi adicionada muito cuidadosamente e a mistura foi extraída com EtOAc (3X). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (64,4 mg, 0,089 mmol, 75 % de rendimento) na forma de uma espuma branca. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (s, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 6,70 (t, 1 H) 5,25 - 5,38 (m, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 4,35 - 4,50 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,86 - 3,22 (m, 4 H) 2,65 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 1,44 (d, 3 H) 1,32 - 2,12 (m, 6 H) 1,19 (s, 9 H). A amostra consiste em razão de duas espécies -70:30 (ver sinais de OMe a 3,71 ppm, 3,66 ppm). UPLC: 2 picos Rt 0,87 e 0,93 minuto com a massa esperada m/z=724 [M+H]⁺.

Intermediários 7 e 8

(5R,7R)-8-[[[(1R)-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-

flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila (7) (diastereoisômero 1) e

(5R,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metil amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (8) (diastereoisômero 2)



[0241]A uma solução de 4-[(2R,4R)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-4-[[{(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metila (Intermediário 6, 62 mg, 0,086 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (4 mL, 51,9 mmol) e a mistura da reação foi agitada a 25 °C por 6 horas. Trietilsilano (1 mL, 6,26 mmol, Aldrich) foi adicionado à mistura da reação e ele foi agitado por 1 hora. A mistura da reação foi deixada descansar por toda a noite no dia seguinte ela foi vertida muito cuidadosamente em uma solução saturado de NaHCO₃ para ser neutralizada e DCM foi adicionado. As duas fases foram separadas, a camada aquosa foi extraída com DCM (3X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o dois diastereoisômeros:

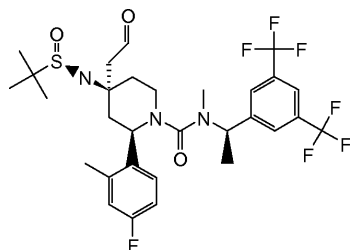
[0242](1º eluído) (Intermediário 7) (diastereoisômero 1) (5R,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (10,6 mg, 0,017 mmol, 20 % de rendimento) na forma de uma goma amarelada. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 - 8,09 (m, 1 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 1 H) 6,67 - 6,95 (m, 2 H) 5,21 - 5,40 (m, 1 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 3,75 - 3,94 (m, 1 H) 3,55 - 3,68 (m, 3 H) 3,13 - 3,26

(m, 1 H) 2,96 - 3,12 (m, 1 H) 2,64 - 2,81 (m, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 3 H) 2,00 - 2,16 (m, 1 H) 1,68 - 1,91 (m, 2 H) 1,35 - 1,67 (m, 8 H)

[0243](2° eluído) (Intermediário 8) (diastereoisômero 2) (5R,7R)-8-[[{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (20,8 mg, 0,034 mmol, 40 % de rendimento) na forma de uma goma incolor. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 - 8,02 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 1 H) 6,69 - 6,80 (m, 1 H) 5,27 - 5,39 (m, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 3,59 - 3,66 (m, 3 H) 3,13 - 3,22 (m, 1 H) 2,94 - 3,05 (m, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 3 H) 2,29 - 2,38 (m, 3 H) 1,38 - 2,14 (m, 11 H).

Intermediário 9

(2R,4S)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1 - piperidinocarboxamida

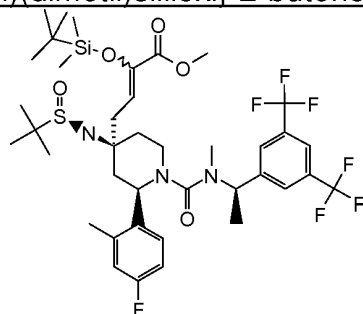


[0244]O material de partida usado nesta etapa foi preparado com o mesmo procedimento descrito antes. Uma solução de (2R,4S)-N-[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]-4-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-(2-propen-1-il)-1- piperidinocarboxamida (Intermediário 3, 800 mg, 1,33 mmol) em DCM (80 mL) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos. A reação foi agitada sobre uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (10 mL, 135 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 16 horas para finalizar ozonida residual. A mistura foi evaporada até a seca e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica

com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc; cartucho 40 M) para dar o composto título (380 mg, 0,58 mmol, 47 % de rendimento) na forma de um sólido amarelado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 - 9,82 (m, 1 H) 7,92 - 8,06 (m, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 1 H) 6,88 - 6,97 (m, 1 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 5,17 - 5,38 (m, 2 H) 4,32 - 4,47 (m, 1 H) 2,59 - 3,48 (m, 7 H) 2,24 - 2,39 (m, 3 H) 1,55 - 2,19 (m, 4 H) 1,41 - 1,53 (m, 3 H) 0,98 - 1,39 (m, 9 H). UPLC: Rt 0,91 minuto, $m/z=652$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 674 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermediário 10

4-[(2R,4S)-1-{{{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil) fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-4-[(1,1-dimetiletil) sulfinil]amino}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil-2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)sililóxi]-2-butenato de metila

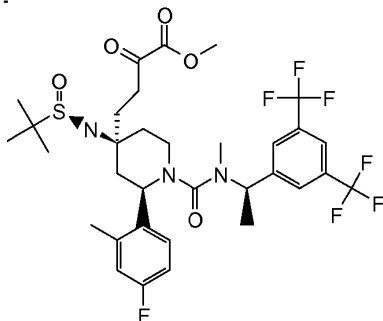


[0245] 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 mL, 0,80 mmol, Aldrich) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de cloreto de lítio (35,9 mg, 0,847 mmol, Aldrich) e [bis(metilóxi)fosforil]{{{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} acetato de metila (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666) (265 mg, 0,847 mmol) em acetonitrila seca (16 mL) e a mistura foi mantida a 0 °C por 1 hora. Uma solução de (2R,4S)-N-{{{[(1 R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-{{{[(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-N-metil-4-(2-oxoetil)-1 -piperidinocarboxamida (Intermediário 9, 378 mg, 0,58 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada por 7 horas enquanto a temperatura aumentou naturalmente para 25 °C. NaHCO_3 aquoso saturado e EtOAc foram adicionados à mistura da reação e as duas fases foram separadas. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e evapora-

das até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Biotage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (186 mg, 0,22 mmol, 38 % de rendimento) na forma de uma espuma branca. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 (m, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 6,79 (t, 1 H) 5,66 (t, 1 H) 5,26 - 5,35 (m, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 4,33 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 2,60 - 3,4 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 1,48 (d, 3 H) 1,35 - 2,10 (m, 4 H) 1,05 - 1,13 (m, 9 H) 0,84 - 0,98 (m, 9 H) 0,06 (s, 6 H). A amostra consiste em razão de duas espécies -3:1 mais provavelmente isômeros E e Z (ver os sinais de OMe a 3,71 ppm). UPLC: 2 picos próximos Rt 0,86 e 0,89 minuto, $m/z=838$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 11

4-[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]amino]carbonil]-4-[(1,1-dimetiletil) sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4- piperidinil]-2-oxobutanoato de metila

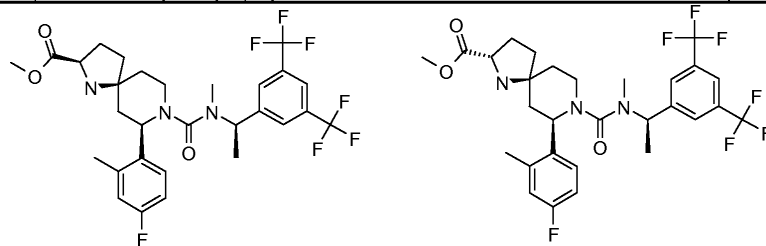


[0246]A uma solução de 4-[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[(1,1 - dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1- dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]-2-butenato de metila (Intermediário 10, 184 mg, 0,220 mmol) e ácido acético (0,025 mL, 0,439 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi adicionado fluoreto de cério (107 mg, 0,703 mmol, Aldrich) e a mistura da reação foi agitada a 25 °C por 5 horas. Solução de NaHCO_3 saturado foi adicionada muito cuidadosamente e a mistura foi extraída com EtOAc (3X). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica com sistema SP1 (Bio-

tage) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (108 mg, 0,149 mmol, 68 % de rendimento) na forma de um óleo incolor. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 7,62 - 7,75 (m, 2 H) 6,68 - 7,30 (m, 3 H) 5,20 - 5,37 (m, 1 H) 4,94 - 5,07 (m, 1 H) 4,30 - 4,46 (m, 1 H) 3,67 - 3,81 (m, 3 H) 2,86 - 3,07 (m, 2 H) 1,58 - 2,77 (m, 14 H) 1,45 - 1,53 (m, 3 H) 1,03 - 1,12 (m, 9 H). Mistura de duas espécies (ver os sinais de OMe a 3,77 ppm, 3,70 ppm). UPLC: 2 picos Rt 0,87 e 0,93 minuto, m/z=724 [M+H]⁺.

Intermediários 12 (método A) e 13

(2R,5S,7R)-8-[[[(1 R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]metil]amino]carbonil]-7-(4-flúor-2- metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (12) e
(2S,5S,7R)-8- [[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]amino]carbonil]-7-(4-flúor-2- metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (13)



[0247]A uma solução de 4-[(2R,4S)-1-[[[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-4-[[[(1, 1 - dimetiletil)sulfinil]amino]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]-2-oxobutanoato de metila (Intermediário 11, 106 mg, 0,146 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL, 104 mmol) e a mistura da reação foi agitada a 25 °C por 5,5 horas. Trietilsilano (1 mL, 6,26 mmol) foi adicionado à mistura da reação e ela foi agitada por 1 hora, em seguida ela foi deixada descansar por toda a noite. A mistura da reação foi vertida muito cuidadosamente em uma solução saturada de NaHCO₃ e DCM foi adicionado. As duas fases foram separada, a camada aquosa foi extraída com DCM (3X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cartucho de sílica (2 g) (de 1:0 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar os dois diastereoisômeros:

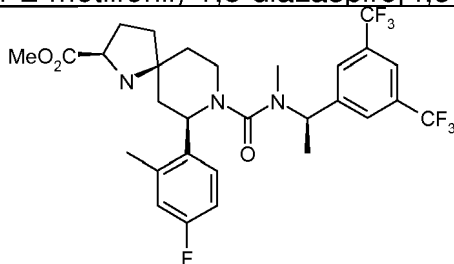
[0248](1º eluído) (Intermediário 12 Método A) (diastereoisômero 1)

(2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (22,8 mg, 0,038 mmol, 26 % de rendimento) na forma de um óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 - 8,10 (m, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 2 H) 7,09 - 7,19 (m, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 1 H) 6,72 - 6,82 (m, 1 H) 5,24 - 5,38 (m, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,57 - 3,66 (m, 3 H) 2,65 - 3,46 (m, 5 H) 2,25 - 2,39 (m, 3 H) 2,04 - 2,21 (m, 1 H) 1,34 - 1,96 (m, 10 H).

[0249](2° eluído) (Intermediário 13) (diastereoisômero 2) (2S,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (27 mg, 0,045 mmol, 31 % de rendimento) na forma de um óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 - 8,03 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 6,88 - 6,94 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) 5,26 - 5,36 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 3 H) 2,63 - 3,41 (m, 5 H) 2,27 - 2,35 (m, 3 H) 2,04 - 2,18 (m, 1 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,38 - 1,79 (m, 9 H)

Intermediário 12 (Método B)

Metil (2R,5S,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila



[0250]A uma solução de (2R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-4-iodo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (860 mg, 1,179 mmol) em metanol (20 mL), trietilamina (0,822 mL, 5,89 mmol) foi adicionado seguido por paládio em carbono 10 % (172 mg, 0,162 mmol). A mistura resultante foi hidrogenada a pressão

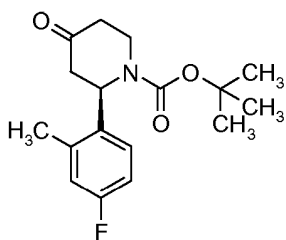
atmosférica de H₂ à temperatura ambiente por toda a noite.

[0251]A mistura da reação foi filtrada sobre Sterimat, lavada com MeOH e evaporada até a secura. O resíduo foi tratado com NaHCO₃ sat. aquoso (20 mL) e DCM (50 mL). As fases foram separadas e a aquosa retroextraída com DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos foram combinados, secos sob Mg₂SO₄ e evaporados até a secura para dar material bruto (970 mg) na forma de um óleo laranja. Este material bruto foi purificado por cromatografia flash SiO₂ eluindo com ciclohexano/AcOEt de 6/4 a 1/1 para dar, depois da evaporação do solvente, composto título na forma de um sólido espumante branco, (515 mg, 0,853 mmol, 72,4 % de rendimento). UPLC: Rt=0,68 minuto, m/z=604 [M+H]⁺.

[0252]RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 1 H), 6,71 - 6,91 (m, 2 H), 5,43 - 5,57 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,54 (d, 3 H), 1,48 - 2,36 (m, 8 H)

Intermediário 14

(2R)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidinocarboxilato de 1,1 -dimetiletila

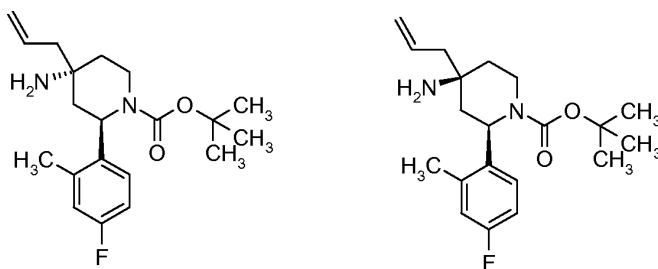


[0253]A uma solução de ácido (2S)-hidróxi(fenil)etanóico - (2R)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4- piperidinona (1:1) (WO 2008090117 publicada em 31 de julho de 2008) (50 g, 139 mmol) em diclorometano seco (DCM) (550 mL) TEA (29,1 mL, 209 mmol) foi adicionado e então BOC- Anidrido (38,8 mL, 167 mmol). A mistura da reação foi agitada por toda a noite a r.t. A reação foi diluída com solução saturada de NaHCO₃ (400 mL) e duas fases foram separadas. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por uma almofada pequena de painel de sílica eluindo com Cy a 7:3 Cy/EtOAc para disponibilizar o composto título

(37,6 g, 122 mmol, 88 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 7,08 - 7,18 (m, 1 H) 6,80 - 6,92 (m, 2 H) 5,62 (br, s,, 1 H) 4,16 - 4,32 (m, 1 H) 3,09 - 3,30 (m, 1 H) 2,79 (d, 2 H) 2,39 - 2,62 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,33 - 1,51 (m, 9 H); UPLC: Rt=0,77 minuto, m/z=251 [M-56+H] $^+$.

Intermediário 15 e 16

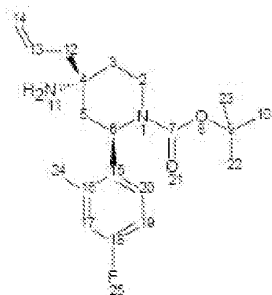
(2R,4R)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1- piperidinocarboxilato de 1,1 -dimetiletila (Intermediário 15) e (2R,4S)-4-amino-2-(4- flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1 -il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1 -dimetiletila (Intermediário 16)



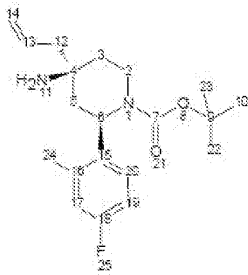
[0254](2R)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 14, 37,6 g, 122 mmol) foi dissolvido em amônia 7 M em MeOH (175 mL, 1.223 mmol) e agitado a rt por 15 minutos. 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-propen-1-il)-1,3,2- dioxaborolano (26,7 g, 159 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a rt por toda a noite. A mistura da reação foi evaporada *in vacuo* para obter um óleo amarelo que foi dissolvido em 100 mL de EtOAc e lavada com 2 x 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 e então com 50 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* para disponibilizar 48 g de bruto. 800 mg deste material foram purificados em coluna Biotage NH (40 M) eluindo com 8:2 Cy/EtOAc para disponibilizar:

[0255](1º eluído) (2R,4R)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1- il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 15, 402 mg, 1,154 mmol; 0,94 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, acetona) δ ppm 7,23 (dd, 1 H) 6,86 - 6,95 (m, 2 H) 5,84 - 5,97 (m, 1 H) 5,11 (dd, 1 H) 5,07 (dd, 1 H) 5,02 (d, 1 H) 3,96 - 4,07 (m, 1

H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, 2 H) 1,77 - 1,85 (m, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,60 - 1,67 (m, 1 H) 1,49 - 1,58 (m, 1 H) 1,36 (br, s., 2 H) 1,18 (s, 9 H). Correlações dipolares: H-12 a H-13, -14, -3, -3', -5, -5'; H-2 (3,41 ppm) to H-20, -2 (4,02ppm), -12, -3 (1,75ppm), -5 (1,70 ppm); H-20 a H-6 (fraco), -2 (3,41 ppm), Me-24, -5, -5', Boc; Me-24 a H-6 (forte), -17,-5, -5', Boc. Correlações dipolares são expressivos somente se o anel piperidina adotar uma conformação não cadeira, por exemplo, bote torcido. Além do mais, a fração aromática é prejudicada rotacionalmente, isto é, Me-24 e H-20 dão correlações dipolares diferente. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



[0256](2° eluído) (2R,4S)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1- il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 16, 270 mg, 0,775 mmol, 0,63 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, acetona) δ ppm 7,29 (dd, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 5,94 - 6,06 (m, 1 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 4,99 (dd, 1 H) 4,02 - 4,12 (m, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,19 - 2,29 (m, 2 H) 1,86 (dd, 1 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 1,54 - 1,64 (m, 1 H) 1,31 (s, 9 H); Correlações dipolares: H-12 to H-3, -3', -5, -5', -13, -14; H-6 to Me-24, H-12 (forte), -5, -5'; H-20 a H-2 (3,58ppm, forte), -6 (fraco), -5, Boc. Correlações dipolares são expressivas somente se o anel piperidina adotar uma conformação não cadeira, por exemplo, bote torcido. Além do mais, a fração aromática é prejudicada rotacionalmente (ver outro Isômero 2). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



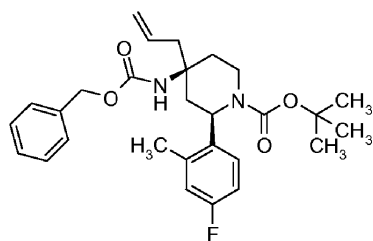
[0257]O bruto residual foi purificado em coluna biotage Si- (75 L) eluindo com 98:2 DCM/MeOH para obter: (1º eluído) (2R,4R)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 15, 24 g, 68,9 mmol; 56,3 % de rendimento). UPLC: Rt= 0,57 minuto, m/z=349 [M+H]⁺; 293 [M-56+H]⁺.

[0258](2º eluído) (2R,4S)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 3, 18 g, 51,7 mmol, 42,2 % de rendimento). UPLC: Rt= 0,58 minuto, m/z=349 [M+H]⁺; 293 [M-56+H]⁺.

59

Intermediário 17

(2R,4S)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(((fenilmetil)óxi)carbonil)amino)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1 -dimetiletila

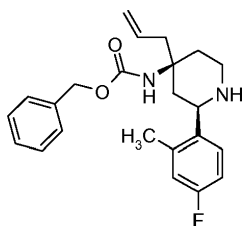


[0259]A uma solução de (2R,4S)-4-amino-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 16, 25 g, 71,7 mmol) em DCM seco (400 mL), a 0 °C, uma solução de dicarbonato de dibenzila (25 g, 87 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por 2 horas na mesma temperatura. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sistema Biotage) em sílica gel usando uma coluna 65+M e de ciclohexano de 8:2 ciclohexano/acetato de etila como eluente disponibilizando o

composto título (29 g, 60,1 mmol, 84 % de rendimento) na forma de uma espuma branca. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,18 - 7,40 (m, 5 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 6,93 - 7,01 (m, 2 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 5,66 - 5,81 (m, 1 H) 4,99 - 5,19 (m, 2 H) 4,89 - 4,98 (m, 1 H) 4,74 - 4,84 (m, 1 H) 4,46 - 4,65 (m, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 3,44 - 3,59 (m, 1 H) 2,20 - 2,57 (m, 6 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 1,51 - 1,66 (m, 1 H) 1,16 (s, 9 H); UPLC: R_t = 0,97 minutos, m/z =483 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 427 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

Intermediário 18

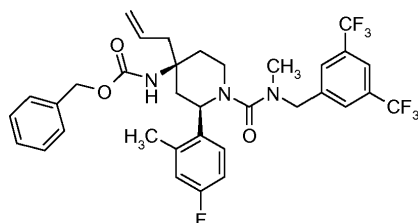
[(2R,4S)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4- piperidinil]carbamato de fenilmetila



[0260]A uma solução de (2R,4S)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4- ([[fenilmetil]óxi]carbonil]amino)-4-(2-propen-1-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila (Intermediário 17 29 g, 60,1 mmol) em diclorometano seco (DCM) (500 mL), a 0 °C, TFA (125 mL, 1.622 mmol) foi lentamente adicionado em 30 minutos e a mistura da reação foi agitada por 2 horas na mesma temperatura. A reação foi diluída com DCM (300 mL) e uma solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada até o pH=8. Duas fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e evaporadas disponibilizando o composto título (23,0 g, 60,1 mmol, rendimento quantitativo) na forma de um óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,46 - 7,56 (m, 1 H) 7,25 - 7,41 (m, 5 H) 7,07 (br, s, 1 H) 6,92 - 7,03 (m, 2 H) 5,67 - 5,83 (m, 1 H) 5,03 - 5,19 (m, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 3,96 (d, 1 H) 2,82 - 3,03 (m, 2 H) 2,76 (d, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 1,99 (d, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 1 H) 1,36 (t, 1 H); UPLC: R_t = 0,62 minuto, m/z =383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 19

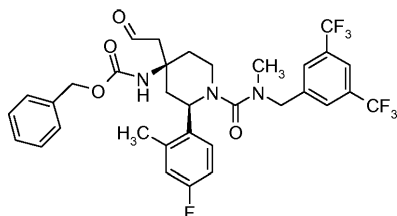
[(2R,4S)-1 -[[(3,5- bis(trifluormetil)fenil]metil]metil)amino]carbonil)-2-(4-flúor-2- metilfenil)-4-(2-propen-1 -il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila



[0261]A uma solução de trifosgeno (0,714 g, 2,405 mmol) a 0 °C em acetato de etila seco (5,5 mL) foi lentamente adicionada uma solução de [(2R,4S)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen- 1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 18, 2 g, 5,23 mmol) e TEA (1,8 mL) em acetato de etila seco (10 mL) e a mistura foi agitada por 5 minutos na mesma temperatura. Em seguida uma solução de {[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}metilamina (WO 2007107818, 27 Sep 2007) (1,479 g, 5,75 mmol) e TEA (1,63 mL) em acetato de etila seco (10 mL) foi adicionada em 5 minutos a 0 °C. A suspensão resultante foi refluxada por 5 horas. Após o resfriamento, solução de NaHCO₃ sat. aquosa e acetato de etila foram adicionados à mistura da reação e duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x) e as fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com Biotage SP1 (de 1:0 a 7:3 Ciclohexano/EtOAc; 40 M) para dar dois lotes do composto título: 1º lote (1,6 g, 2,40 mmol, 46,0 % de rendimento); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 5 H) 7,24 (dd, 1 H) 7,18 (br, s, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,76 - 6,83 (m, 1 H) 5,68 - 5,81 (m, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 4,88 - 5,00 (m, 2 H) 4,60 (d, 1 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 4,36 (d, 1 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 2,94 - 3,06 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 1,84 - 2,05 (m, 3 H) 1,64 (t, 1 H); UPLC: Rt= 1,02 minuto; m/z= 666 [MH]⁺. O 2º lote foi purificado novamente por cromatografia flash por meio de Biotage SP1 (de 1:0 a 7:3 Ciclohexano/EtOAc; 40 M) para dar adicionalmente, dois lotes do composto título (0,8 g e 0,15 g).

Intermediário 20

[(2R,4S)-1-{{{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}(metil) amino}carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila

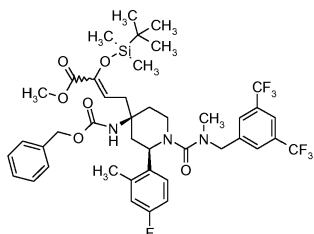


[0262] Uma solução de [(2R,4S)-1-{{{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}(metil)amino}carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 19, 600 mg, 0,901 mmol) em diclorometano (DCM) (50 mL) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos; a reação tornou-se azul. Então ela foi agitada sobre uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (11,73 mL, 159 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 16 horas para finalizar ozonida residual. Esta mistura da reação foi combinada com uma mistura da reação análoga preparada usando procedimento similar a uma solução de [(2R,4S)-1-{{{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}(metil)amino}carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 19, 500 mg, 0,751 mmol) em diclorometano (DCM) (50 mL) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos. A solução tornou-se azul. A reação foi agitada sobre uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (10 mL, 135 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 24 horas para finalizar ozonida residual. As duas misturas da reação combinadas foram evaporadas até a secura e o bruto foi purificado por cromatografia flash com SP1 (de 1:0, patamar a 8:2, patamar a 7:3, patamar a 1:1 a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (868 mg, 1,3 mmol, 79 % de rendimento considerando a quantidade total de material de partida usada nas duas reações) na forma de uma espuma branca. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,72 (t, 1 H) 7,85 - 8,00 (m, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,45 - 7,61 (m, 1 H) 7,18 - 7,44 (m, 6 H) 6,92 (dd, 2,69 Hz, 1 H) 6,80 (td, 2,63

Hz, 1 H) 4,88 - 5,04 (m, 2 H) 4,62 (d, 1 H) 4,30 - 4,46 (m, 2 H) 3,34 - 3,54 (m, 1 H) 2,90 - 3,10 (m, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,03 - 2,25 (m, 2 H) 1,90 - 2,04 (m, 1 H) 1,73 (t, 1 H); HPLC: Rt= 7,78 minutos; MS: m/z=668 [MH]⁺ e 690 [M+Na]⁺.

Intermediário 21

(2E,Z)-4-[(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]metil] amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-([(fenilmetil)óxi]carbonil) amino)-4-piperidinil]-2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi)-2-butenato de metila



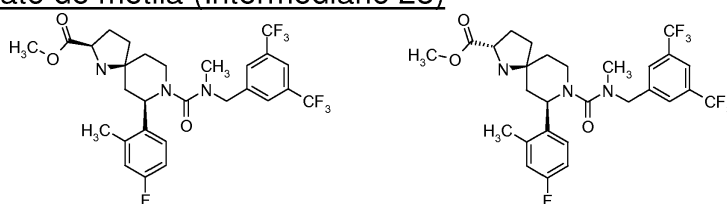
[0263]DBU (0,359 mL, 2.400 mmol) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de LiCl (110 mg, 2,59 mmol) e [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}acetato de metila {*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 810 mg, 2,59 mmol) em acetonitrila seca (15 mL) e a mistura foi mantida a 0 °C por 1 hora. Uma solução de [(2R,4S)-1-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]metil]amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 20, 866 mg, 1,397 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado gota a gota a 0 °C e a mistura da reação foi agitada por 1 hora, enquanto a temperatura aumentou naturalmente para 25 °C. Adicionalmente, solução de LiCl (220 mg, 5,18 mmol), [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}acetato de metila {*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 1.6 g, 5,18 mmol) e DBU (0,718 mL, 4,8 mmol) em acetonitrila seca (10 mL), mantida a 0 °C por 10 minutos, foi adicionada a 25 °C à mistura da reação e ela foi agitada por toda a noite. Adicionalmente, solução de LiCl (110 mg, 2,59 mmol), [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}acetato de metila {*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 810 mg, 2,59 mmol) e DBU (0,359 mL, 2.40 mmol) em acetonitrila seca (5 mL), man-

tida a 0 °C por 10 minutos, foi adicionado à mistura da reação resfriada a 0 °C e ela foi agitada por 2 horas enquanto a temperatura aumentou naturalmente para 25 °C. solução NaHCO₃ saturada aquosa e EtOAc foram adicionados e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash (SP1; de 1:0 a 7:3 Ciclohexano/EtOAc) para dar o composto título (889 mg, 1,041 mmol, 80 % de rendimento) na forma de um sólido branco, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,54 - 8,14 (m, 12 H) 5,38 - 6,07 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,71 - 5,1 1 (m, 7 H) 2,51 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 0,99 - 2,13 (m, 6 H) 0,91 (s, 9 H) 0,09 (s, 6 H). A amostra consiste em razão de duas espécies -3:1 mais provavelmente isômeros E e Z (E/Z não atribuídos). UPLC: Rt=1,19 minuto; m/z= 854[M+H]⁺.

Intermediário 22 e 23

(2R,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil](metil) amino]carbonil}-7-4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 22) e (2S,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]

(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 23)

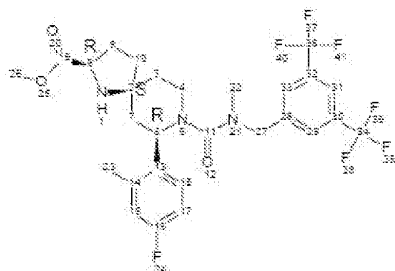


[0264]A uma solução de (2E,Z)-4-[(2R,4S)-1-[[[3,5-

bis(trifluormetil)fenil]metil](metil)amino]carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4- ([[fenilmetil]óxi]carbonil]amino)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]-2-butenato de metila (Intermediário 21, 885 mg, 1,036 mmol) em metanol (16 mL) foi adicionado fluoreto de cézio (504 mg, 3,32 mmol) e a solução resultante foi deixada descansar por 1 hora. Então 10 % de paládio em carbono (90 mg, 0,846 mmol) foram adicionados à solução e a mistura resultante foi agitada sobre atmosfera de hidrogênio (P= 1

atm) por 1 hora. O catalisador foi separado por filtração e a solução resultante foi evaporada até a secura. O resíduo foi particionado entre EtOAc e água (para remover sais) e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por SP1 (de 1:0, patamar a 1:9, patamar a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar:

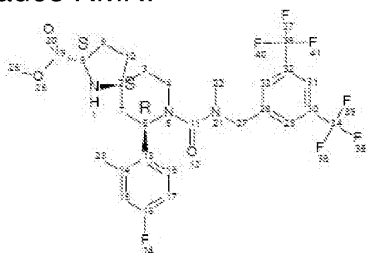
[0265](1° eluído) (2R,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 22, 69 mg, 0,117 mmol, 11,39 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,89 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 6,74 - 6,90 (m, 2 H) 4,75 (d, 1 H) 4,49 (d, 1 H) 4,29 (dd, 1 H) 3,79 (dd, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 2,77 - 2,97 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,14 - 2,33 (m, 1 H) 1,86 - 2,02 (m, 3 H) 1,63 - 1,83 (m, 3 H) 1,47 - 1,62 (m, 1 H); a estereoquímica relativa do C(8) foi determinada por correlação dipolar entre CH(8) e CH₂(7)eq a 1,71 ppm. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



HPLC: Rt= 6,56 minutos; MS: m/z=590 [M+H]⁺.

[0266](2° eluído) (2S,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 23, 385 mg, 0,653 mmol, 63.0 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,89 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 6,73 - 6,90 (m, 2 H) 4,75 (d, 1 H) 4,49

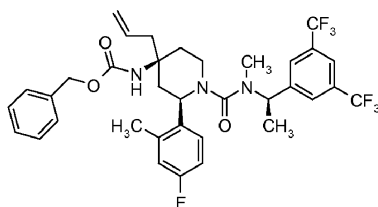
(d, 1 H) 4,31 (dd, 1 H) 3,81 (dd, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,40 - 3,54 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 2,77 - 2,95 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,12 - 2,33 (m, 1 H) 1,79 - 2,11 (m, 4 H) 1,59 - 1,79 (m, 3 H); Em virtude de sinais de diagnósticos sobrepostos ($\text{CH}_2(7)$ e $\text{CH}_2(3)_{\text{eq}}$) a estereoquímica relativa de C(8) foi atribuída depois da determinação da estereoquímica relativa do outro diastereoisômero (Intermediário 22). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



HPLC: R_t = 6,63 minutos; MS: m/z = 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediário 24 (Método A)

[(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]metil] amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila

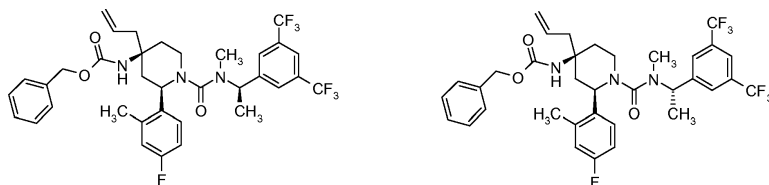


[0267]A uma solução de trifosgeno (0,35 g, 1,179 mmol) a 0 °C em acetato de etila seco (2,5 mL) foi lentamente adicionada uma solução de [(2R,4S)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 18, 0,98 g, 2,56 mmol) e TEA (0,9 mL) em acetato de etila seco (5 mL) e a mistura foi agitada por 5 minutos na mesma temperatura. Em seguida uma solução de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metilamina (organic Letters, 5(7), 1007-1010; 2003, 0,764 g, 2,82 mmol) e TEA (0,78 mL) em acetato de etila seco (5 mL) foi adicionada em 5 minutos a 0 °C. A suspensão resultante foi refluxada por 5 horas. Depois do resfriamento a mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com solu-

ção saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sistema Biotage) em sílica gel usando uma coluna 25+M e de ciclohexano a 7:3 ciclohexano/acetato de etila como eluente disponibilizando o composto título (1,1 g, 1,618 mmol, 63,2 % de rendimento) na forma de uma espuma branca, RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,24 - 7,40 (m, 5 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 1 H) 6,71 - 6,82 (m, 1 H) 5,66 - 5,83 (m, 1 H) 5,18 - 5,30 (m, 1 H) 5,04 - 5,18 (m, 2 H) 4,84 - 5,00 (m, 2 H) 4,38 - 4,51 (m, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,00 - 3,14 (m, 1 H) 2,59 - 2,74 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 1,83 - 2,01 (m, 3 H) 1,57 - 1,78 (m, 1 H) 1,49 (d, 3 H); UPLC: R_t = 1,05 minuto; m/z = 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 24 (Método B) e 25

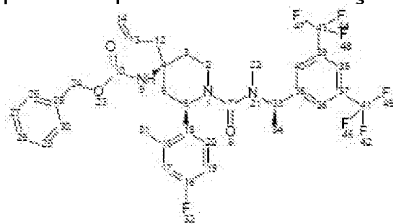
$[(2R,4S)$ -1- m (1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil amino)carbonil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil] carbamato de fenilmetila (Intermediário 24 Método B) e $[(2R,4S)$ -1- $\{[(1S)$ -1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}amino)carbonil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 25)



[0268]A uma solução de trifosgeno (1,713 g, 5,77 mmol) em acetato de etila seco (20 mL) a 0 °C foi lentamente adicionado (observado formação de gás) uma solução de $[(2R,4S)$ -2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 18, 4,8 g, 12,55 mmol) e TEA (4,32 mL) em acetato de etila seco (20 mL) e a mistura resultante foi agitada por 5 minutos a 0 °C. Em seguida uma solução de 1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metilamina (3,74 g, 13,80 mmol) e TEA (3,9 mL) em acetato de etila seco (20 mL) foi adicionado a 0 °C e a mistura da reação foi agitada por 5 minutos a esta temperatura, então ela foi refluxada por 6

horas. A mistura da reação foi diluída com EtOAc e solução de NaHCO₃ sat. foi adicionada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por cromatografia flash (SP1; de 1:0, patamar a 9:1, patamar a 8:2, a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar:

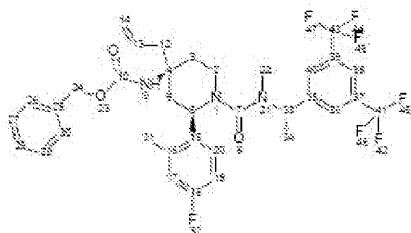
[0269](1° eluído) [(2R,4S)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 24, Método B, 3,2 g, 4,71 mmol, 37,5 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,13 - 7,41 (m, 7 H) 6,85 - 6,97 (m, 1 H) 6,67 - 6,83 (m, 1 H) 5,65 - 5,81 (m, 1 H) 5,24 (q, 1 H) 5,05 - 5,17 (m, 2 H) 4,85 - 5,01 (m, 2 H) 4,33 - 4,54 (m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 1 H) 2,95 - 3,17 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 2,53 - 2,77 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,76 - 2,02 (m, 3 H) 1,72 (t, 1 H) 1,49 (d, 3 H); determinação de estereoquímica de C(33) foi determinada por comparação de RMN com Intermediário 24 preparado seguindo o Método A: os dois espectros foram correspondentes. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



UPLC: Rt=1,04 minuto, m/z= 680 [M+H]⁺.

[0270](2° eluído) [(2R,4S)-1-[[{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 25, 3,39 g, 4,99 mmol, 39,7 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 (s, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,06 - 7,44 (m, 7 H) 6,89 (dd, 1 H) 6,74 - 6,81 (m, 1 H) 5,67 - 5,83 (m, 1 H) 5,31 (d, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 4,88 - 5,03 (m, 2 H) 4,38 (d, 1 H)

3,33 - 3,44 (m, 1 H) 2,90 - 3,03 (m, 1 H) 2,79 (s, 3 H) 2,58 - 2,77 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,55 - 2,09 (m, 4 H) 1,49 (d, 3 H); determinação de estereoquímica de C(33) foi determinada por comparação de RMN com o Intermediário 24 epímero preparado seguindo o Método B. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.

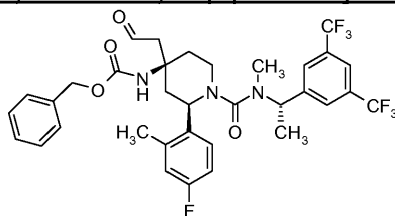


UPLC: Rt= 1,04-1,05 minuto, m/z= 680 [M+H]⁺.

[0271]Evaporação das frações misturadas deu 591 mg de um bruto que não foi adicionalmente purificado.

Intermediário 26

[(2R,4S)-1-{{{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}etil}amino]carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila

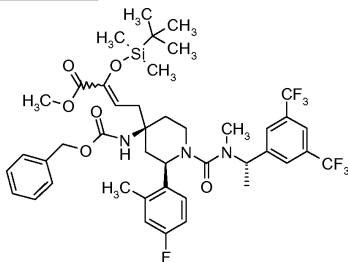


[0272]Uma solução de [(2R,4S)-1-{{{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}etil}amino]carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 25, 1,31 g, 1,780 mmol) em diclorometano (DCM) (80 mL) foi resfriada até -78 °C e ozônio foi borbulhada através da mistura da reação agitada por 10 minutos; a reação tornou-se azul. A reação foi agitada sobre uma atmosfera de nitrogênio e sulfeto de dimetila (10 mL, 1,78 mmol) foi adicionado a -78 °C. A mistura resultante foi agitada por 2 dias para finalizar ozonidação residual. O solvente foi evaporado até a secar e o bruto foi purificado por cromatografia flash (SP1; de 1:0, patamar a 6:4, a 0:1 Ciclohexano/EtOAc) para dar o

composto título (848 mg, 1,344 mmol) na forma de uma espuma amarelada. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,66 - 9,77 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 3 H) 7,26 - 7,39 (m, 5 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 6,86 - 6,95 (m, 1 H) 6,71 - 6,84 (m, 1 H) 5,25 - 5,38 (m, 1 H) 4,89 - 5,02 (m, 2 H) 4,35 - 4,45 (m, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 2,91 - 3,09 (m, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,03 - 2,24 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 1 H) 1,60 - 1,75 (m, 1 H) 1,49 (d, 3 H); HPLC: R_t = 7,19 minutos; MS: m/z =682 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 704 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermediário 27

(2Z,2E)-4-[(2R,4S)-1-[[{(1S)-1-[3,5-
bis(trifluormetil)fenil]metil]amino]carbonil)-2-(4-flúor-2-
metilfenil)-4-
[[{(fenilmetil)óxi]carbonil]amino)-4-piperidinil] -2-[(1,1- dimetiletil)(dimetil)silil]óxi)-2-
butenoato de metila

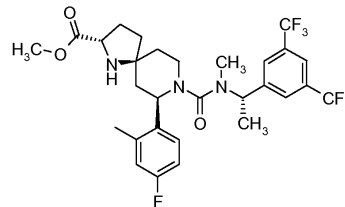
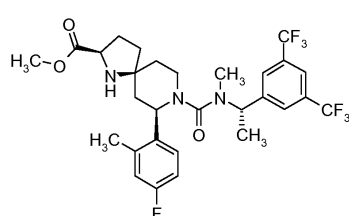


[0273]DBU (0,341 mL, 2,28 mmol) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de LiCl (104 mg, 2,465 mmol) e [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}acetato de metila (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 770 mg, 2,465 mmol) em acetonitrila seca (15 mL) e a mistura foi mantida a 0 °C por 1 hora. Uma solução de [(2R,4S)-1-1-[[[(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 26, 840 mg, 1,332 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado gota a gota a 0 °C e a mistura da reação foi agitada por 1 hora, enquanto a temperatura aumentou naturalmente para 25 °C. Adicionalmente, solução de [bis(metilóxi)fosforil]{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}acetato de metila (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 663-666; *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9144-9152, 770 mg,

2,465 mmol), LiCl (104 mg, 2,465 mmol) e DBU (0,341 mL, 2,280 mmol) em acetoni-trila seca (5 mL), mantida a 0 °C por 10 minutos, foi adicionada a 0 °C à mistura da reação e ela foi agitada por toda a noite, enquanto a temperatura aumentou natural-mente para 25 °C. Solução de NaHCO₃ saturada aquosa e EtOAc foram adicionados e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi pu-rificado por cromatografia flash (SP1; de 1:0 a 8:2 e então patamar a 8:2 Ciclohexa-no/EtOAc) para dar o composto título (734 mg, 0,846 mmol, 68,6 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,56 (s, 2 H) 7,16 - 7,46 (m, 7 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,72 - 6,82 (m, 1 H) 5,48 (t, 1 H) 5,25 - 5,36 (m, 1 H) 4,86 - 5,04 (m, 2 H) 4,34 (d, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,74 - 3,49 (m, 4 H) 2,80 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 1,54 - 2,10 (m, 4 H) 1,48 (d, 3 H) 0,90 (s, 9 H) 0,08 (s, 6 H); UPLC: Rt= 1,32 minuto, m/z= 868 [M+H]⁺.

Intermediário 28 e 29

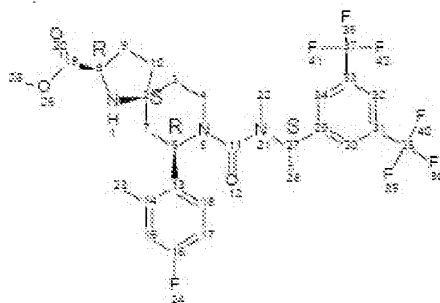
(2R,5S,7R)-8-{{{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil) amino]carbonil}-7-4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
(Intermediário 28) e (2S,5S,7R)-8-[[[(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 29)



[0274]A uma solução de (2Z,2E)-4-[(2R,4S)-1-{{{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-[[[(fenilme-til)óxi]carbonil]amino)-4-piperidinil]-2-[[[(1,1- dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]-2-butenato de metila (Intermediário 27,734 mg, 0,846 mmol) em metanol (16 mL) foi adicionado fluoreto de cézio (411 mg, 2,71 mmol) e então paládio em carbono (10 %) (73,4 mg,

0,690 mmol) e a mistura resultante foi agitada sobre atmosfera de hidrogênio (P=1 atm) por 1 hora. O catalisador foi separado por filtração e a solução resultante foi evaporada até a secura. O resíduo foi particionado entre EtOAc e água (para remover sais) e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2X) e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até a secura. O bruto foi purificado por SP1 (de 1:0, patamar a 1:1 Ciclohexano/EtOAc para eluir Intermediário 28, a 0:1 e patamar a 0:1 Ciclohexano/EtOAc para eluir Intermediário 29) para dar:

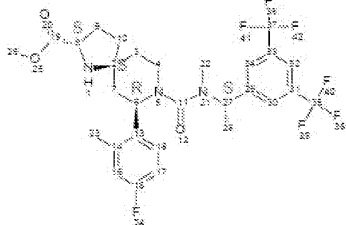
[0275](1° eluído) (2R,5S,7R)-8-{{{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 28, 95 mg, 0,157 mmol, 18,61 % de rendimento) na forma de uma goma branco. RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,87 (s, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H) 6,70 - 6,89 (m, 2 H) 5,56 (q, 1 H) 4,26 (dd, 1 H) 3,71 - 3,87 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,36 - 3,53 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,74 - 2,91 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,10 - 2,31 (m, 1 H) 1,66 - 2,03 (m, 6 H) 1,60 (d, 3 H) 1,52 (t, 1 H); A estereoquímica relativa do CH(8) foi determinado por correlações dipolares entre CH(8) e CH₂(7)eq (1,76 ppm) e CH₂(7)ax (1,52 ppm). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



HPLC: Rt= 5,2 minutos; MS: m/z=604 [M+H]⁺ e 626 [M+Na]⁺.

[0276](2° eluído) (2S,5S,7R)-8-{{{(1S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspi-

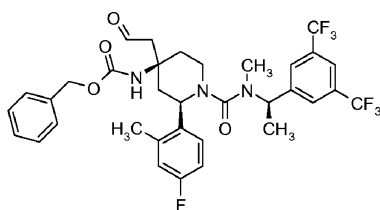
ro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 29, 324 mg, 0,537 mmol, 63,5 % de rendimento) na forma de um sólido branco, RMN ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,87 (s, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 6,70 - 6,89 (m, 2 H) 5,49 - 5,61 (m, 1 H) 4,29 (d, 1 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,75 - 2,90 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,13 - 2,30 (m, 1 H) 1,59 (d, 3 H) 1,53 - 2,05 (m, 7 H). Em virtude de a sobreposição dos sinais de diagnósticos (CH(7)eq e CH(3)eq) a estereoquímica relativa do CH(8) foi atribuída depois da confirmação do outro diastereoisômero (Intermediário 28). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



HPLC: R_t =5,20 minutos; MS: m/z = 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 626 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermediário 30

[(2R,4S)-1-{{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}etil}amino] carbonil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila



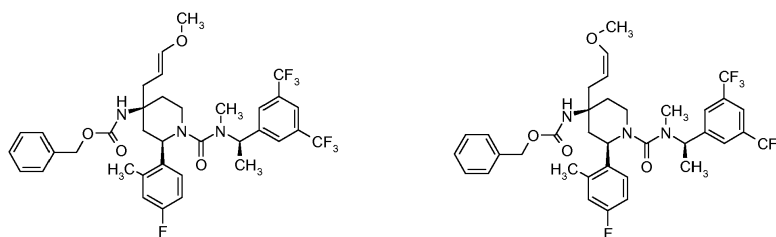
[0277] Em uma solução de [(2R,4S)-1-{{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}etil}amino]carbonil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-propen-1-il)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 24, 1,3 g, 1,766 mmol) em diclorometano seco (DCM) (40 mL), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ozônio foi borbulhada até a mistura tornar-se ciano (7 minutos). Nitrogênio foi então borbulhado por 30 minutos na mesma temperatura e a mistura tornou-se incolor. Sulfeto de dimetila (20 mL, 270 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada por toda a noite enquanto a temperatura

aumentou naturalmente para r.t.

[0278] Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sistema SP4, cartucho 40+M, eluindo de 100 % de ciclohexano para 50 % : 50 % ciclohexano/acetato de etila). Frações relevantes foram coletadas e o solvente removido *in vacuo* disponibilizando o composto título (960 mg, 1,408 mmol, 80 % de rendimento) na forma de um sólido branco. UPLC: Rt= 0,96 minuto (grande pico), m/z= 682 [M+H]⁺.

Intermediário 31

(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil]metil]amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-[(2E,2Z)-3-(metilóxi)-2-propen-1-il-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila



[0279] Cloreto de metoximetiltrifenilfosfônio (405 mg, 1,181 mmol) foi suspenso em 5 mL de THF seco sobre atmosfera N₂. A esta mistura, resfriada a -30 °C (133 mg, 1,181 mmol) foi adicionado em porções: cor vermelho intenso foi observada. A solução foi agitada a esta temperatura por 15 minutos.

[0280] Em um outro frasco [(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 30, 230 mg, 0,337 mmol) foi dissolvido em 6 mL de THF e resfriada até -20 °C.

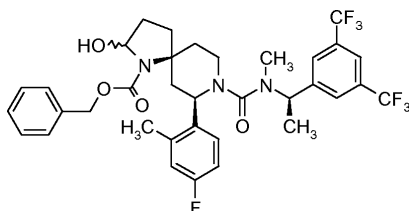
[0281] 3 mL de solução de lido foram adicionados gota a gota à solução de [(2R,4S)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)-4-piperidinil]carbamato de fenilmetila (Intermediário 30) e a temperatura foi rinsada naturalmente a rt. Ela foi agitada naturalmente por 1 hora. A

reação foi resfriada novamente a -20 °C e adicionalmente, solução de ilido (2 mL) foi adicionada gota a gota à mistura da reação e ela foi deixada a rt por 4 horas. Et₂O foi adicionado à mistura da reação e a fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso e salmoura. As duas fases foram separadas e a camada orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O sólido foi filtrado e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (cartucho 20 g flash master personal, eluindo de 100 % Cy a 70 %:30 % Cy:EtOAc). Frações relevantes foram coletadas e o solvente removido obtendo-se o composto título (145 mg, 0,102 mmol, 30,3 % de rendimento) na forma de uma espuma branca; UPLC: 2 picos Rt= 1,02 e 1,04 minutos, m/z= 710 [M+H]⁺ e 732 [M+Na]⁺: mistura de isômeros geométricos (E/Z).

Intermediário 32

(5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}etil}etil]etil

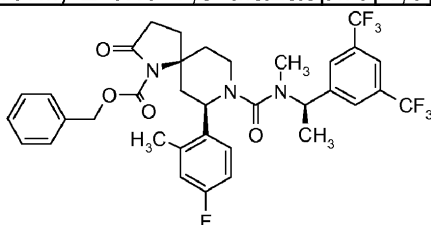
amino]carbonil)-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-hidróxi-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de fenilmetila



[0282]A uma solução de {(2R,4S)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(etil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-[(2E/2Z)-3-(metilóxi)-2-propen-1-il]-4-piperidinil}carbamato de fenilmetila (Intermediário 31, 140 mg, 0,099 mmol) em tetrahidrofurano (THF) (4 mL), a 0 °C, HCl 2 N (0,148 mL, 0,296 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada naturalmente por toda a noite a rt. À solução foram adicionados solução de NaHCO₃ saturada e Et₂O, as duas fases foram separadas e a orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O sólido foi separado por filtração, o solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (110 mg); UPLC: Rt= 0,96 minuto, m/z= 696 [M+H]⁺.

Intermediário 33

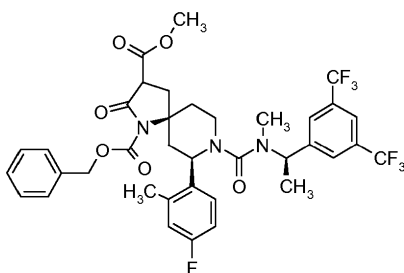
(5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metil) amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de fenilmetila



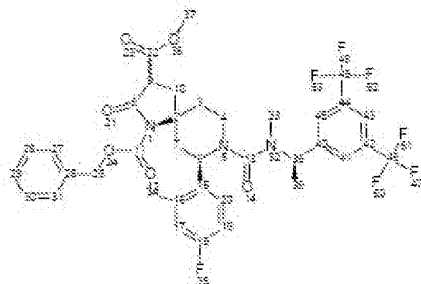
[0283]A uma suspensão de cloroformato de piridínio (PCC) (66,5 mg, 0,307 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionada uma solução de (5S,7R)-8-[[{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-hidróxi-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de fenilmetila (Intermediário 32, 107 mg) em DCM (2 mL) e a mistura da reação foi agitada naturalmente a rt por 1 hora. Adicionalmente, cloroformato de piridínio (PCC) (66,5 mg, 0,307 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada naturalmente por toda a noite. À mistura foram adicionados H₂O e adicionalmente, DCM. As duas fases foram separadas e a orgânica foi lavada duas vezes com água e filtrada através de um tubo separador de fase. O bruto obtido depois da evaporação foi purificado por Cromatografia flash (cartucho 20 g; eluindo de 2:1 para 1:1 Cy : EtOAc). Frações relevantes foram coletadas e o solvente removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (86 mg) na forma de um sólido branco; UPLC: Rt= 0,95 minuto, m/z= 694 [M+H]⁺.

Intermediário 34

1-(fenilmetil) (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}metil) amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1,3-dicarboxilato de 3-metila



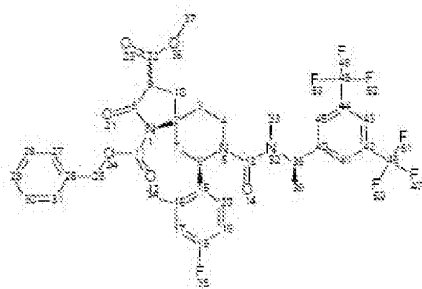
[0284]A uma solução de (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de fenilmetila (Intermediário 33, 85 mg) em tetrahidrofurano (THF) (2 mL), a -78 °C, LiHMDS (0,257 mL, 0,257 mmol) foi adicionado e agitado naturalmente a esta temperatura por 1 hora. Cloroformato de metila (0,019 mL, 0,245 mmol) foi adicionado na mesma temperatura e a reação foi deixada a esta temperatura por 2 horas. À solução foi adicionado solução de NH₄Cl saturado, seguido por DCM e água. As duas fases foram separadas e a aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram filtradas através de um tubo separador de fase e o solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (83 mg) na forma de uma espuma branca. Este lote foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,24 - 7,48 (m, 5 H) 6,85 - 7,00 (m, 2 H) 6,70 - 6,84 (m, 1 H) 5,09 - 5,29 (m, 3 H) 4,34 (d, 1 H) 3,99 (t, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,58 - 3,44 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 1,54 - 2,45 (m, 6 H) 1,47 (d, 3 H); Mistura de razão dois diastereoisômeros -50:50 (por exemplo, visível no sinal de CH(6) ver anotação no espectro). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



UPLC: Rt= 0,96 minuto, m/z= 752 [M+H]⁺; HPLC: Rt= 7,23 minutos.

Intermediário 35

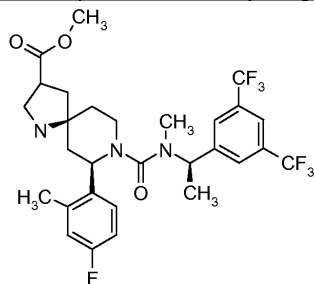
(5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil) amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decano-3- carboxilato de metila



[0285]1-(fenilmetil) (5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1,3-dicarboxilato de 3-metila (Intermediário 34, 78 mg) foi dissolvido em metanol (3 mL), Pd/C (8,83 mg, 8,30 μ mol) foi adicionado e a suspensão foi agitada naturalmente a rt, sobre uma atmosfera de H₂ (1 atm), por 1 hora. O Pd foi separado por filtração e o solvente foi removido obtendo-se o composto título (60 mg); UPLC: Rt= 0,82 minuto, m/z= 618 [M+H]⁺.

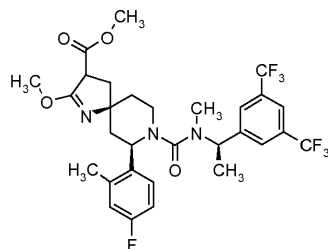
Intermediário 36

(5S,7R)-8-{{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino] carbonil}-7-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-3-carboxilato de metila



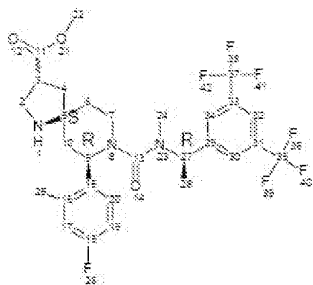
[0286]Uma solução de tetrafluorborato de trimetiloxônio (10,35 mg, 0,070 mmol) e (5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-3-carboxilato de metila (Intermediário 35, 36 mg) em diclorometano (DCM) (2 mL) foi agitada a rt por 2 horas. A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ saturada e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, filtradas através de um tubo separador de fase e concentradas obtendo-se o (5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2- (metilóxi)-1,8-

diazaspiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxilato de metila intermediário :



UPLC: Rt= 0,92 minuto, m/z= 632 [M+H]⁺.

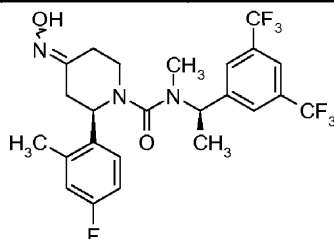
[0287] Este intermediário foi dissolvido em metanol (2 mL) e à solução, resfriada a 0 °C, cianoboroidreto de sódio (10,99 mg, 0,175 mmol) foi adicionado. Uma solução de HCl 1,35 M em MeOH foi adicionada mantendo o pH em torno de 3-4 e a reação foi agitada naturalmente a rt por 4 horas. À solução foram adicionados solução de NaHCO₃ saturada e DCM e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e filtradas através de um tubo separador de fase e concentradas. O bruto foi purificado por SP4 (cartucho 12 M; eluente de 90:10 a 50:50 Cy : EtOAc). Frações relevantes foram coletadas obtendo-se (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-3-carboxilato de metila (24 mg, 0,040 mmol) na forma de uma mistura de diastereoisômeros; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,08 - 7,24 (m, 1 H) 6,84 - 6,98 (m, 1 H) 6,71 - 6,80 (m, 1 H) 5,21 - 5,43 (m, 1 H) 3,95 - 4,24 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,20 - 3,41 (m, 1 H) 2,93 - 3,21 (m, 2 H) 2,82 - 2,99 (m, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,32 (br, s,, 1 H) 1,48 (d, 3 H) 1,34 - 2,13 (m, 6 H); a amostra consiste em uma mistura de dois diastereoisômeros (visível no sinal de OCH₃(22)). A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



UPLC: Rt= 0,71 minutos, m/z= 604 [M+H]⁺.

Intermediário 37

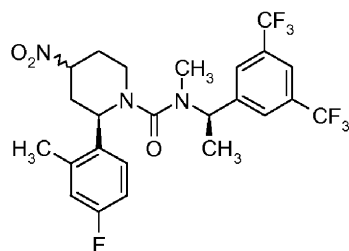
(2R,4E/Z)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-(hidroxi-imino)-N-metil-1 -piperidinocarboxamida



[0288](2R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil- 4-oxo-1 -piperidinocarboxamida (WO0232867 4 g, 7,93 mmol) foi dissolvido em etanol (20 mL). A solução foi aquecida a 50 °C, então cloridrato de hidroxilamina (1,312 g, 17,45 mmol) e bicarbonato de sódio (1,199 g, 14,27 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, então EtOAc foi adicionado seguido por solução de NaHCO₃ saturada e água. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi seca e evaporada para dar o composto título (4,1 g, 7,89 mmol, 100 % de rendimento) como uma mistura de isômeros geométricos (E/Z); UPLC: 2 picos Rt= 0,84 e 0,86 minuto, m/z= 520 [M+H]⁺.

Intermediário 38

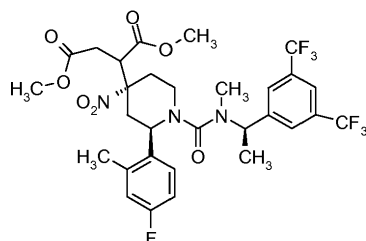
(2R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N- metil-4-nitro-1 -piperidinocarboxamida



[0289](2R,4E/Z)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4- (hidroxi-imino)-N-metil-1-piperidinocarboxamida (Intermediário 37, 4,1 g, 7,89 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (80 mL), UREA (2,370 g, 39,5 mmol) e Na₂HPO₄ (9,36 g, 65,9 mmol) foram adicionados e a mistura aquecida a 80 °C por 30 minutos. Então mCPBA (4,10 g, 23,76 mmol) foi adicionado em porções (15 minutos entre uma adição e as outras).A reação foi refluxada por 5 horas. Então ela foi resfriada até rt e os sais foram filtrados e lavados com CH₃CN. O volume da solução filtrada foi reduzido e ela foi diluída com Et₂O e solução de NaHCO₃ saturado. As fases foram separadas, lavadas com solução de Na₂S₂O₃ saturada, água e solução de NaHCO₃ saturada até o desaparecimento de MCPBA. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄, e evaporada para dar o composto título (4,1 g, 7,66 mmol, 97 % de rendimento) como uma mistura de diastereoisômeros; UPLC: 2 picos Rt= 0,94 e 0,96 minuto, m/z= 536 [M+H]⁺.

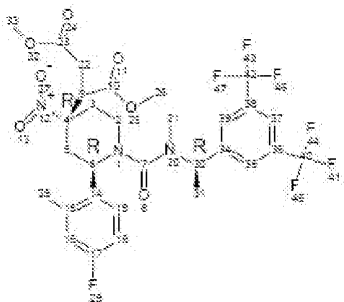
Intermediário 39

dimetil 2-[(2R,4R)-1 -{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}](metil)amino]carbonil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-nitro-4-piperidinil]butanodioato)



[0290](2R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil- 4-nitro-1-piperidinocarboxamida (Intermediário 38, 500 mg, 0,934 mmol) foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (DMSO) (6 mL) e a esta solução foram adiciona-

dos fluoreto de potássio (271 mg, 4,67 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (345 mg, 0,934 mmol). A mistura foi agitada naturalmente a rt por 10 minuto (mistura rosa), então maleato de dimetila (0,584 mL, 4,67 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada naturalmente a rt por 4 horas e a 40 °C por 1 hora, em seguida água e Et₂O foram adicionados. As duas fases foram separadas e a orgânica foi lavada com HCl 1 N. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e evaporada até a secar. O bruto foi purificado por cromatografia flash (cartucho 40 M; eluindo de 9:1 para 7:3 Cy : EtOAc) para dar dois lotes do composto título: 1º lote (388 mg, 0,571 mmol, 61,1 % de rendimento); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 6,73 - 6,86 (m, 1 H) 5,25 - 5,40 (m, 1 H) 4,05 (d, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 3,27 - 3,45 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 2,52 - 2,92 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 1,53 - 2,47 (m, 4 H) 1,48 (d, 3 H), a amostra consiste em uma mistura de dois diastereoisômeros a CH(9) (-55:45). A estereoquímica relativa anti foi determinada por correlações dipolares entre CH(9) e CH₂(5)ax. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.

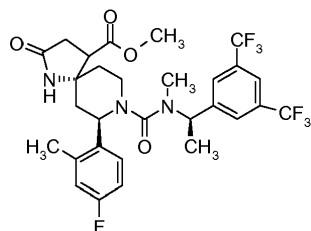


UPLC: Rt= 0,96 minuto, m/z= 680 [M+H]⁺.

2º lote (111 mg, 0,163 mmol, 17,49 % de rendimento).

Intermediário 40

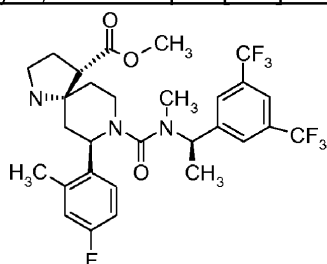
(5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]metil] amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decano-4- carboxilato de metila



[0291] 2-[(2R,4R)-1-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinil]butanodioato de dimetila (Intermediário 39, 250 mg, 0,368 mmol) foi dissolvido em metanol (6 mL) e a esta solução foi adicionado Níquel Raney®. A mistura da reação foi agitada naturalmente sobre H₂ a 1 atm por 3 horas. O sólido foi separado por filtração e a solução foi refluxada por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o bruto purificado por Cromatografia flash (SP4, cartucho 25 M, eluente de 90 %:10 % a 70 %:30 % Cy : EtOAc). O solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (70 mg, 0,113 mmol, 30,8 % de rendimento) como uma mistura de diastereoisômeros. UPLC: Rt= 0,83 minuto, m/z= 618 [M+H]⁺.

Intermediário 41

(5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-flúor-2-metilfenil]-1,8-diazaspiro[4.5]decano-4-carboxilato de metila



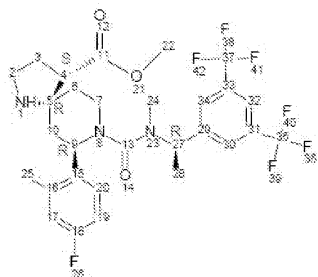
[0292] Uma solução de tetrafluorborato de trimetiloxônio (33,5 mg, 0,226 mmol) e (5R,7R)-8-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-4-carboxilato de metila (Intermediário 40, 70 mg, 0,113 mmol) em diclorometano (DCM) (3 mL) foi agitada a rt por toda a noite. A mistura foi lavada com solução NaHCO₃ saturada e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, filtradas atra-

vés de um tubo separador de fase e concentradas. O resíduo obtido foi dissolvido em metanol (3 mL) e à solução, resfriada até 0 °C, foi adicionado cianoboroidreto de sódio (28,5 mg, 0,454 mmol). Uma solução de HCl 1,35 M em MeOH foi adicionada mantendo o pH em torno de 3-4 e a reação foi agitada naturalmente a rt por 2 horas. À solução foram adicionados solução de NaHCO₃ saturada e DCM e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e filtradas através de um tubo separador de fase e concentradas. O bruto foi purificado por SP4 (cartucho 12 M, eluindo de 90 %:10 % a 50 %:50 % Cy:EtOAc). Frações relevantes foram coletadas obtendo-se o composto título (12 mg, 0,020 mmol, 17.54 % de rendimento) na forma de um diastereoisômero simples. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,89 (dd, 1 H) 6,76 (t, 1 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 4,43 (dd, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,11 - 3,19 (m, 1 H) 3,01 - 3,10 (m, 1 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 2,80 - 2,88 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 2,45 - 2,55 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 1,85 - 2,05 (m, 2 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,53 - 1,60 (m, 2 H) 1,46 (d, 3 H) 1,38 - 1,50 (m, 1 H); Apesar de algumas sobreposição de sinais (H10_{eq} e H6_{eq}), causando perda de informação, estereoquímica pode ser atribuída com base nos seguintes dados Noe:

1. nenhum Noe H4 tanto com H9_{ax} quanto H7_{ax} foi observado sugerindo estereoquímica em 5 da maneira desenhada.

2. Noe H4/H10_{ax} observado, indicando a posição do grupo carbonila na mesma parte como C6 e C7 com relação ao plano de pirrolideno, e confirmando estereoquímica em 5 da maneira desenhada.

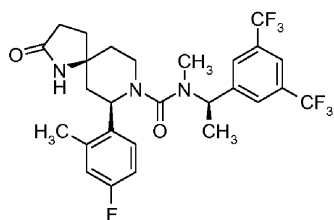
[0293]Verificação foi realizada também na etapa seguinte (ver Exemplo 10) confirmando este resultado. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



UPLC: Rt= 0,71 minutos, m/z= 604 [M+H]⁺.

Intermediário 42

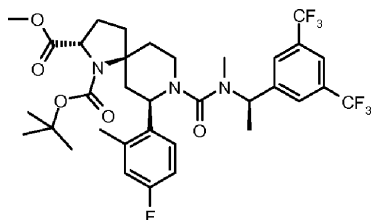
(5S,7R))-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxamida



[0294] (5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de fenilmetila (Intermediário 33 70 mg, 0,101 mmol) foi dissolvido em metanol (3 mL) e à solução foi adicionado Pd/C (10,74 mg, 10,09 µmol). A suspensão foi agitada naturalmente sobre atmosfera de H₂ por 30 minutos. O paládio foi separado por filtração e o solvente removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (53,6 mg, 0,096 mmol, 95 % de rendimento); UPLC: Rt= 0,81 minuto, m/z= 560 [M+H]⁺; MS: m/z= 560 [M+H]⁺ e 582 [M+Na]⁺.

Intermediário 43

(2S,5S,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 2-metila

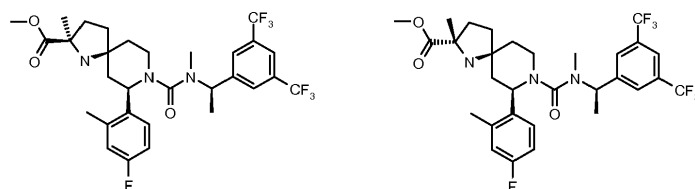


[0295]A uma solução de (2S,5S,7R)-8-(((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 13, 12 g, 19,88 mmol) em diclorometano seco (DCM) (80 mL) TEA (4,16 mL, 29,8 mmol) e então BOC-Anidrido (5,54 mL, 23,86 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite a r.t. A reação foi diluída com sol. NaHCO₃ sat. (400 mL) e duas fases foram separadas. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage 65i como coluna e Ciclohexano para Ciclohexano/Acetato de etila 7:3 como eluente disponibilizando o composto título (12,2 g, 17,43 mmol, $y = 87,7\%$). UPLC: Rt= 1,04 minuto, m/z 704 [M+H]⁺

Intermediário 44

(2R,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil)-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila e
Intermediário 45

(2R,5S,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil)-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila



[0296]A uma solução de 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil (2S,5S,7R)-8-(((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-1,2-dicarboxilato (Intermediário 43, 1 g, 1,421 mmol) em tetrahi-

drofurano seco (THF) (16 mL) a -78 °C, LiHMDS 1 M em THF (2,132 mL, 2,132 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por 10 minutos a r.t. Iodometano (0,355 mL, 5,68 mmol) foi então adicionado e a mistura da reação foi agitada por 30 minutos a r.t. A reação foi finalizada com salmoura (1 mL), diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (15 mL) e a solução agitada foi resfriada a 0 °C. TFA (5 mL, 64,9 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a 0 °C por 1,30 hora. O solvente e o excesso de TFA foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila e lavado com solução saturada de NaHCO₃ (5 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage SNAP 50 g como coluna e Ciclohexano para Ciclohexano/Acetato de etila 1:1 como eluente disponibilizando o compostos títulos:

Intermediário 44 308 mg, 0,499 mmol, y=35,1 %). HPLC: Rt= 6,46 minutos;

MS : m/z 618

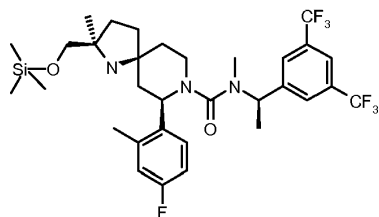
[M+H]⁺ e

Intermediário 45 353 mg, 0,571 mmol, y=40,2 %); HPLC: Rt= 6,37 minutos;

MS: m/z 618 [M+H]⁺

Intermediário 46

(2R,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N,2-dimetil-2-[(trimetilsilil)óxi]metil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano- 8-carboxamida

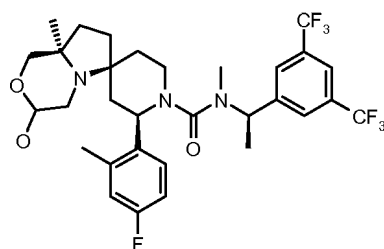


[0297]A uma solução de (2R,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-

carboxamida (Exemplo 18, 80 mg, 0,136 mmol) em diclorometano (DCM) (2 mL), TEA (0,021 mL, 0,149 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a 0 °C por 5 minutos. TMS-Cl (0,026 mL, 0,204 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada na mesma temperatura por toda a noite. Água (2 mL) foi adicionada e duas fases foram separadas. A camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (84 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. LC/MS (condições de Gradiente básicas): Rt= 4,205 minutos, m/z 662 [M+H]⁺.

Intermediário 47

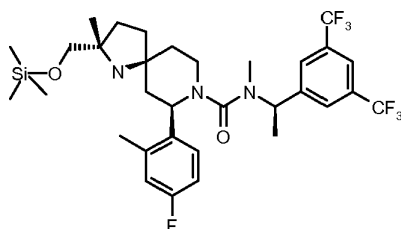
(2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'-hidróxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'- pirrol][2,1-c][1,4]oxazina]-1 -carboxamida



[0298]Etanodiol (0,218 mL, 1,904 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e agitado a r.t. Uma solução de (2R,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N,2-dimetil-2-[(trimetilsilil)óxi]metil]-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8- carboxamida (Intermediário 46, 84 mg, 0,127 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada a r.t. por 30 minutos, então cianoboroidreto de sódio (9,57 mg, 0,152 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite. A reação foi finalizada com água (2 mL) e acetonitrila foi removida sobre vácuo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (84 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. UPLC: Rt= 0,78 minutos, m/z 632 [M+H]⁺

Intermediário 48

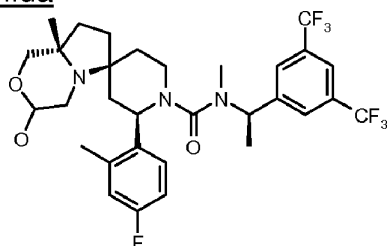
(2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N,2-dimetil-2-[[trimetilsilil]óxi]metil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano- 8-carboxamida



[0299]A uma solução de (2S,5S,7R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (Exemplo 19, 80 mg, 0,136 mmol) em diclorometano (DCM) (2 mL), TEA (0,021 mL, 0,149 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a 0 °C por 5 minutos. TMS-Cl (0,026 mL, 0,204 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada na mesma temperatura por toda a noite. Água (2 mL) foi adicionada e duas fases foram separadas. A camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (88 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. LCMS (condições Gradiente básicas): Rt=4,205, m/z 662 [M+H]⁺

Intermediário 49

(2R,4S,8a'S)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'-hidróxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'- pirrol][2,1-c][1.4]oxazina]-1-carboxamida



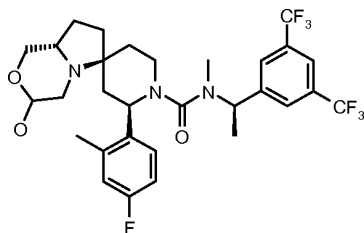
[0300]Etanodiol (0,229 mL, 1,995 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e agitado a rt. Uma solução de (2S,5S,7R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N,2—dimetil-2-[[trimetilsilil]óxi]metil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-

8- carboxamida (Intermediário 48, 88 mg, 0,133 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a rt por 30 minutos, então cianoboroidreto de sódio (10,03 mg, 0,160 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite. A reação foi finalizada com água (2 mL) e acetonitrila foi removida sobre vácuo. Camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (88 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais.

UPLC: Rt= 0,77 minuto, m/z 632 [M+H]⁺

Intermediário 50

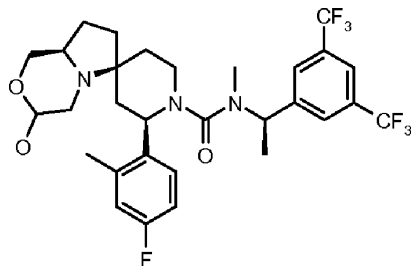
(2R,4S,8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'-hidróxi-N-metilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol][2,1 – c][1,4]oxazina]-1 - carboxamida



[0301]Etanodiol (0,299 mL, 2,61 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1,5 mL) e agitada a rt. Uma solução de (2S,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8- carboxamida (Exemplo 26, 100 mg, 0,174 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a rt por 30 minutos, então cianoboroidreto de sódio (13,10 mg, 0,208 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite. A reação foi finalizada com água (2 mL) e acetonitrila foi removida sobre vácuo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (115 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. UPLC: Rt= 0,70 minuto, m/z 618 [M+H]⁺

Intermediário 51

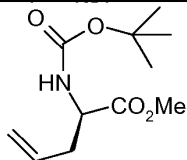
(2R,4S,8a'R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'-hidróxi-N-metilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1 -c][1,4]oxazina]-1 - carboxamida



[0302] Etanodiol (0,299 mL, 2,61 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1,5 mL) e agitada a rt. Uma solução de (2R,5S,7R)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (Exemplo 24, 100 mg, 0,174 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a rt por 30 minutos, então cianoboroidreto de sódio (13,10 mg, 0,208 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite. A reação foi finalizada com água (2 mL) e acetonitrila foi removida sobre vácuo. Camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada *in vacuo* disponibilizando o composto título (120 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. UPLC: Rt= 0,71 minuto, m/z 618 [M+H]⁺

Intermediário 52

(2R)-2-([(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil)amino)-4-pentenoato de metila



[0303] A uma suspensão de ácido (2R)-2-amino-4-pentenóico (6 g, 52,1 mmol, Aldrich) em metanol seco (60 mL) resfriada a 0 °C por um banho gelado sobre uma atmosfera de argônio, cloreto de tionila (7,61 mL, 104 mmol) foi cuidadosamente adicionado por 10 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de 10 °C. O

sólido dissolvido e a solução incolor homogênea atingiram naturalmente a temperatura ambiente e foram agitadas por toda a noite. A mistura foi evaporada até a secar e o resíduo foi diluído em 1,4-dioxano (60,0 mL) e solução de NaHCO₃ saturada foi cuidadosamente adicionada a fim de atingir um pH básico e obter a base livre (uma solução homogênea clara foi obtida). Dicarbonato de di-terc-butila (14,52 mL, 62,5 mmol) foi adicionado em porções e a mistura agitada por 20 horas à temperatura ambiente, durante tempo em que algum sólido branco precipitou-se. EtOAc (200 mL) e água (50 mL) foram adicionados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi retroextraída adicionalmente com EtOAc (200 mL) e finalmente os orgânicos coletados foram lavados com salmoura (50 mL).

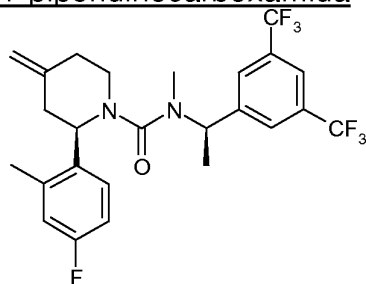
[0304]Após secagem sob Na₂SO₄ e evaporação do solvente, 16 g de material bruto foram recobertos como óleo incolor que foi purificado com cromatografia flash (SiO₂ biotage 65 m) eluindo com ciclohexano/AcOEt 9/1 (R_f=0,3). Evaporação de voláteis disponibilizou o composto título (12 g, 52,3 mmol, 100 % de rendimento) na forma de um óleo incolor.

UPLC: Rt= 0,68 minuto, m/z= 230 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 5,53 - 5,84 (m, 1 H), 4,90 - 5,36 (m, 3 H), 4,27 - 4,53 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,31 - 2,77 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H)

Intermediário 53

(2R)-N-{(R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-metilideno-1-piperidinocarboxamida



[0305]A uma solução de terc-butoxido de potássio (1,491 g, 12,89 mmol) em tetrahidrofurano seco (THF) (50 mL) sobre uma atmosfera de argônio, brometo de

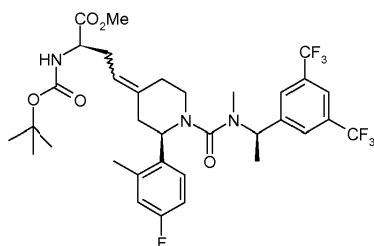
metiltrifenilfosfônio (4,60 g, 12,89 mmol) foi adicionado e a mistura amarela heterogênea resultante foi aquecida a refluxo por 1 hora. A lama foi então resfriada a -15 °C e uma solução de (2R)-N-{(1 R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1- piperidinocarboxamida (WO0232867 5 g, 9,91 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado gota a gota à mistura em cerca de 20 minutos não permitindo que a temperatura interna excedesse -10 °C. No fim da adição, a cor tornou-se laranja e depois de 10 minutos a temperatura do banho foi aumentada para 0 °C. A reação foi agitada naturalmente a esta temperatura por 10 minutos, em seguida à temperatura ambiente por 1,5 hora.

[0306]A mistura da reação foi finalizada com NH₄Cl saturado (30 mL)/água (30 mL). Coletada com AcOEt (200 mL). As fases foram separadas e a aquosa retro-extraída com AcOEt (200 mL). Os orgânicos combinados foram secos sob MgSO₄ e evaporados até a secura. O material bruto (12 g como sólido amarelo desbotado) foi purificado por cromatografia flash SiO₂ (biotage 65i) eluindo com ciclohexano/AcOEt de 95/5 a 85/15 para dar composto título (4,79 g, 9,53 mmol, 96 % de rendimento) na forma de um óleo amarelo desbotado espesso. UPLC: Rt 1,08 minuto, m/z=503 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,65 (s, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 6,75 - 6,93 (m, 2 H), 5,41 - 5,54 (m, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 2 H), 4,66 - 4,76 (m, 1 H), 3,04 - 3,31 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,32 - 2,68 (m, 4 H), 1,54 (d, 3 H)

Intermediário 54

(2R,4E)-4-[(2R)-1 -[[(1R)-1 -[3,5- bis(trifluormetil)fenil]metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinilideno]-2-[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil)amino)butanoato de metila como mistura E/Z.



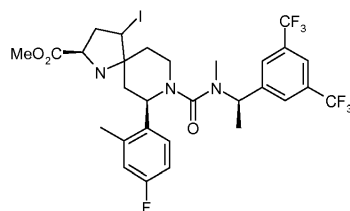
[0307] Uma solução de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-4-metilideno-1-piperidinocarboxamida (intermediário 53 3 g, 5,97 mmol) e (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)óxi)carbonil)amino)-4-pentenoato de metila (4,11 g, 17,91 mmol) em diclorometano desgaseificado seco (DCM) (24 mL), foi adicionada a um frasco de base redonda seca por chama contendo (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio, catalisador Hoveyda-Grubbs 2ª geração, (0,187 g, 0,299 mmol) sobre uma atmosfera de nitrogênio. A mistura verde foi agitada e aquecida a refluxo por 30 h (T banho=47 °C).

[0308] A mistura da reação foi evaporada para volume pequeno e carregada para uma coluna SiO₂. Purificação eluindo com ciclohexano/AcOEt de 8/2 a 7/3 disponibilizou, depois da evaporação de solvente, o composto título na forma de uma espuma branca gelo, (3,92 g, 5,57 mmol, 93 % de rendimento) como mistura de isômeros E/Z.

[0309] UPLC: Rt=1,05 minuto, m/z=704 [M+H]⁺; e Rt=1,06 minuto, m/z=704 [M+H]⁺ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 6,75 - 7,44 (m, 5 H), 3,74 - 5,55 (m, 5 H), 3,61 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,07 - 3,47 (m, 6 H), 1,46 - 1,58 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H).

Intermediário 55

(2R,7R)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)amino)carbonil)-7-(4-flúor-2-metilfenil)-4-iodo-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila



1ª Etapa:

[0310]A uma solução de (2R,4E)-4-[(2R)-1-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil} (metil)amino]carbonil]-2-(4-flúor-2-metilfenil)-4-piperidinilideno]-2-[[{(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)butanoato de metila (intermediário 54, 1,5 g, 2,132 mmol) em diclorometano seco (DCM) (20 mL) a 0 °C sobre uma atmosfera de nitrogênio, TFA (5 mL, 64,9 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução agitada a 0 °C por 3 horas.

[0311]A mistura foi evaporada até a secura sem aquecimento, em seguida tratada com 10 % solução de K₂CO₃ aquosa (20 mL) e DCM (40 mL). As fases foram separadas e a aquosa retroextraída com DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos sob Mg₂SO₄ e concentrados até a secura para dar um resíduo bruto 1,132 g na forma de uma espuma marrom desbotada, usada sem purificação adicional na etapa de ciclização de iodo seguinte.

2ª Etapa:

[0312]Ao resíduo bruto vindo da 1ª etapa, 1,132 g, em acetonitrila seca (15 mL) sobre N₂ à temperatura ambiente, foi adicionado bicarbonato de sódio sólido (0,537 g, 6,39 mmol) seguido em porções por iodo sólido (1,623 g, 6,39 mmol).

[0313]A mistura foi agitada naturalmente por toda a noite à temperatura ambiente.

[0314]A mistura foi tratada com Na₂S₂O₃ saturado aquoso (30 mL) e DCM (100 mL). As fases foram separadas e a aquosa retroextraída com DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos sob Mg₂SO₄ e evaporados até a secura para dar material bruto, 1,4 g na forma de um óleo espesso amarelo desbotado, que foi purificado por cromatografia flash SiO₂ eluindo com ciclohexano/AcOEt de 9/1 a 1/1,

para dar, depois da evaporação de voláteis, composto título (867 mg, 1,189 mmol, 55,8 % de rendimento; ponto R_f=0,58 mais ponto R_f=0,51 ciclohexano/AcOEt 1/1).

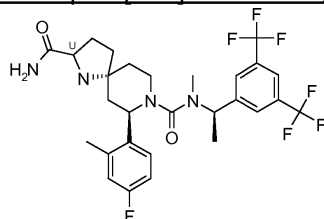
[0315]UPLC: R_t=0,89 minuto, m/z=730 [M+H]⁺; R_t=0,9 minuto, m/z=730 [M+H]⁺; R_t=1,02 minuto, m/z=730

[M+H]⁺.

[0316]RMN ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,60 (s, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 - 6,92 (m, 2 H), 5,39 - 5,70 (m, 1 H), 3,82 - 4,79 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,77 - 3,43 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 1,64 - 2,20 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H).

Exemplo 1

(5R,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)- N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (diastereoisômero 1)

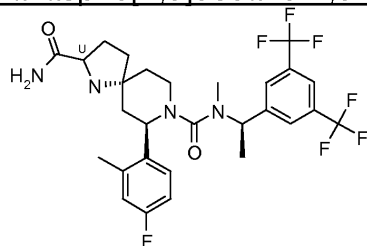


[0317]Em um tubo selado, uma solução de (5R,7R)-8-[[{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (diastereoisômero 1) (Intermediário 7, 6 mg, 9,94 μmol) em amônia 7 N em MeOH (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 25 °C por 1 dia e então ela foi deixada descansar por 2 dias. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado por cartuchos de sílica duas vezes (1^a vez: de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH; 2^a vez: EtOAc e em seguida 97,5:2,5 DCM/NH₃ 0,5M em MeOH) para dar o composto título (4,7 mg, 7,99 μmol, 80 % de rendimento), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 6,86 - 6,92 (m, 1 H) 6,71 - 6,79 (m, 1 H) 5,27 - 5,38 (m, 1 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,67 - 2,84 (m, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 3 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 1,62 - 1,80 (m, 2 H)

1,38 - 1,58 (m, 8 H).

Exemplo 2

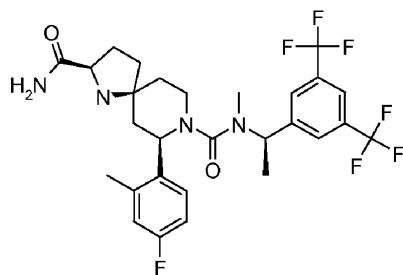
(5R,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)- N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (diastereoisômero 2)



[0318] Uma solução de (5R,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}}(metil)amino}carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (diastereoisômero 2) (Intermediário 8, 18 mg, 0,030 mmol) em amônia 7 N em MeOH (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 25 °C por 1 dia e em seguida ela foi deixada descansar por 2 dias. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado por SCX e cartuchos de sílica (de 1:0 a 97.5:2,5 DCM/NH₃ 0,5 M em MeOH) para dar dois lotes do composto título na forma de um óleo incolor (quantidade total: 14,9 mg, 0,025 mmol, 84 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 - 8,08 (m, 1 H) 7,62 - 7,77 (m, 2 H) 7,26 - 7,46 (m, 1 H) 7,04 - 7,23 (m, 2 H) 6,84 - 6,96 (m, 1 H) 6,69 - 6,80 (m, 1 H) 5,24 - 5,41 (m, 1 H) 4,31 - 4,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,65 (m, 1 H) 3,10 - 3,25 (m, 1 H) 2,94 - 3,08 (m, 1 H) 2,61 - 2,87 (m, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 1,92 - 2,10 (m, 1 H) 1,62 - 1,84 (m, 2 H) 1,38 - 1,60 (m, 8 H).

Exemplo 3

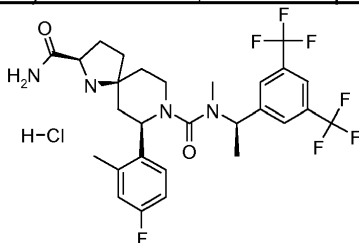
(2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)- N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0319] Em um tubo selado, uma solução de (2R,5S,7R)-8-{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino}carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 12, 21,6 mg, 0,036 mmol) em amônia 7 N em MeOH (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 25 °C por 1 dia. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado por cartucho de sílica (2 g) (no primeiro EtOAc e em seguida 97,5:2,5 DCM/NH₃ 0,5 M em MeOH) para dar 17,8 mg de o composto título na forma de uma espuma branca. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,28 (d, 1 H) 7,15 (dd, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 6,92 (dd, 1 H) 6,78 (t, 1 H) 5,31 (q, 1 H) 4,14 (dd, 1 H) 3,47 (t, 1 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 2,75 (s, 3 H) 2,76 (t, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 1,68 - 1,85 (m, 3 H) 1,52 - 1,68 (m, 3 H) 1,47 (d, 3 H) 1,39 - 1,54 (m, 1 H). Análise RMN revelou a presença de uma grande quantidade de DCM (-55 % peso/peso). HPLC: Rt 4,90 minutos. Este lote foi usado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 4

Cloridrato de 2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5- bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8--dicarboxamida



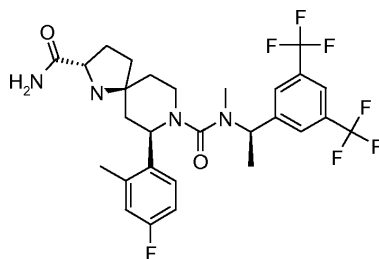
[0320] A uma solução fria (0 °C) de (2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4- flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 3, 16,9 mg) em éter dietílico (1 mL) foi adicionado gota

a gota HCl 1 N em éter dietílico (0,039 mL, 0,039 mmol) e a mistura da reação foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado até a secura para dar o composto título (18,1 mg) na forma de um sólido branco.

[0321]RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,29 (br, s, 1 H) 8,52 (br, s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,87 (br, s, 1 H) 7,74 (br, s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,16 (dd, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 5,20 - 5,36 (m, 1 H) 4,07 - 4,39 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 2,75 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 2,32 - 2,37 (m, 3 H) 1,78 - 2,20 (m, 7 H) 1,47 (d, 3 H). Análise RMN revelou a presença de uma grande quantidade de DCM (-20 % peso/peso). HPLC: Rt 4,89 minutos. Este lote do composto título foi seco sobre vácuo por toda a noite a 40 °C para dar 14 mg.

Exemplo 5

2S,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida

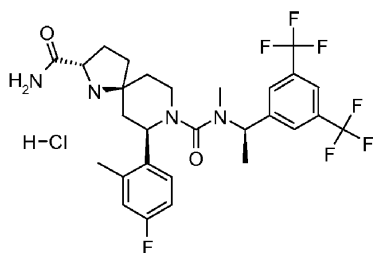


[0322]Em um tubo selado, uma solução de (2S,5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 13, 24,1 mg, 0,04 mmol) em amônia 7 N em MeOH (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 25 °C por 1 dia. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado duas vezes por cartuchos de sílica (2 g) (1^a vez: com EtOAc e em seguida 97,5:2,5 DCM/0,5 M NH₃ em MeOH e 2^a vez: de 98,75:1,35 a 95:5 DCM/NH₃ 0,5 M em MeOH) para dar o composto título (22,5 mg, 0,038 mmol, 96 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 - 8,05 (m, 1 H) 7,61 - 7,77 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 2 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 5,25 - 5,37 (m, 1 H) 4,08

- 4,20 (m, 1 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,26 - 3,38 (m, 1 H) 2,57 - 2,85 (m, 4 H) 2,26 - 2,36 (m, 3 H) 1,98 - 2,16 (m, 1 H) 1,41 - 1,82 (m, 10 H).

Exemplo 6

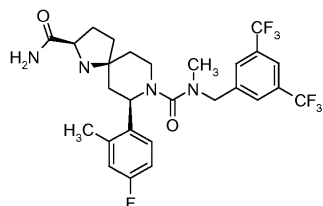
Cloridrato de [2S,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazасpiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0323]A uma solução fria (0 °C) de (2S,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7- (4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazасpiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 5, 21 mg, 0,036) em éter dietílico (1 mL.) foi adicionado 1 N HCl em éter dietílico (60 µL, 0,060 mmol) e a mistura da reação foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado até a secura para dar o composto título (23,8 mg, rendimento quantitativo) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61 - 8,07 (m, 5 H) 7.11 - 7.24 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 1 H) 5,23 - 5.34 (m, 1 H) 4,13 - 4,31 (m, 2 H) 3.26 - 3.47 (m, 1 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 2.70 - 2.79 (m, 3 H) 1,79 - 2,66 (m, 11 H) 1,38 - 1,54 (m, 3 H). Presença de prótons ácidos na região entre 8,30 e 9,66 ppm.

Exemplo 7

[2R,5S,7R)-N⁸-{[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazасpiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida

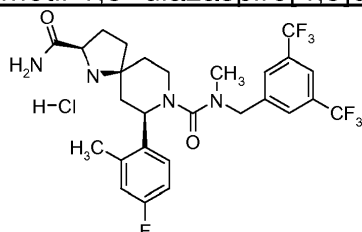


[0324]Em um tubo selado, uma solução de (5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil]}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazасpiro

ro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 22, 63 mg, 0,107 mmol) em solução de amônia 7 N em MeOH (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada por toda a noite. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado por cromatografia flash [cartucho Si (5 g), de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH] para dar o composto título (53,5 mg, 0,093 mmol, 87 % de rendimento) na forma de um sólido branco, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 6,79 (t, 1 H) 4,65 (d, 1 H) 4,36 (d, 1 H) 4,15 (d, 1 H) 3,44 - 3,59 (m, 1 H) 3,38 (d, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,75 (t, 1 H) 2,65 (br, s, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,99 - 2,21 (m, 1 H) 1,51 - 1,93 (m, 6 H) 1,45 (t, 1 H); HPLC: Rt 4,88 minutos; MS: m/z = 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 8

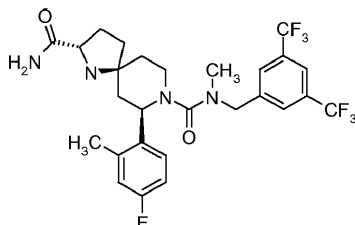
cloridrato de [2R,5S,7R)-N⁸-{[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metil-fenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0325]A uma solução de (2R,5S,7R)-N⁸-{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 7, 45,5 mg, 0,079 mmol) em éter dietílico (1 mL) foi adicionado HCl 1 M em Et₂O (0,107 mL, 0,107 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado para dar o composto título (40 mg, 0,065 mmol, 82 % de rendimento) na forma de uma espuma branca. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,49 - 9,85 (m, 1 H) 8,36 - 8,60 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,92 (br, s, 1 H) 7,69 (br, s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 6,84 (t, 1 H) 4,65 (d, 1 H) 4,35 (d, 1 H) 4,24 - 4,32 (m, 1 H) 4,20 (dd, 1 H) 3,47 (d, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 2,79 (t, 1 H) 2,41 - 2,57 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 1,75 - 2,23 (m, 7 H); HPLC: Rt 4,84 minutos (base livre); MS: m/z = 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (base livre).

Exemplo 9

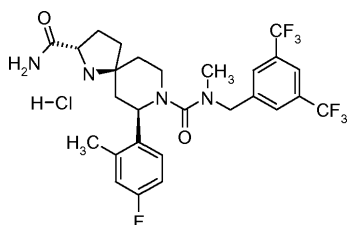
[2S,5S,7R)-N⁸-{[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0326] Em um tubo selado, uma solução de (2S,5S,7R)-8-[[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 23, 80 mg, 0,136 mmol) em amônia metanólica 7 M (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada por toda a noite. O solvente foi evaporado até a secura e o bruto foi purificado por cromatografia flash (cartucho Si 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH) para dar o composto título (74,4 mg, 0,129 mmol, 95 % de rendimento) na forma de um sólido branco, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 6,84 - 6,97 (m, 2 H) 6,78 (t, 1 H) 4,63 (d, 1 H) 4,34 (d, 1 H) 4,08 - 4,22 (m, 1 H) 3,48 - 3,55 (m, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,76 (t, 1 H) 2,65 (br, s, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H) 1,38 - 1,85 (m, 7 H); HPLC: Rt= 4,91 minutos; MS: m/z= 575 [M+H]⁺ e 597 [M+Na]⁺.

Exemplo 10

Cloridrato de [2S,5S,7R)-N⁸-{[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida

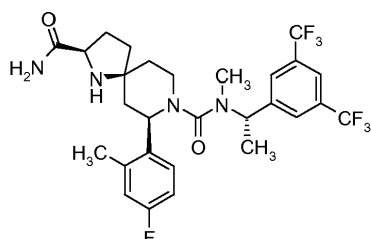


[0327] A uma solução de (2S,5S,7R)-N⁸-{[3,5-bis(trifluormetil)fenil]metil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 9, 66 mg, 0,15 mmol) em éter dietílico (1 mL) foi adicionado HCl 1 M em Et₂O (0,2

mL, 0,200 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado até a secura para dar o composto título (61,7 mg, 0,101 mmol, 88 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,50 - 9,86 (m, 1 H) 8,25 - 8,50 (m, 1 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,60 (s, 2 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 4,58 - 4,70 (m, 1 H) 4,31 - 4,43 (m, 1 H) 4,13 - 4,30 (m, 2 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 2,75 - 2,88 (m, 1 H) 1,74 - 2,67 (m, 11 H), HPLC: Rt= 4,82 minutos (base livre); MS: m/z= 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 597 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (base livre).

Exemplo 11

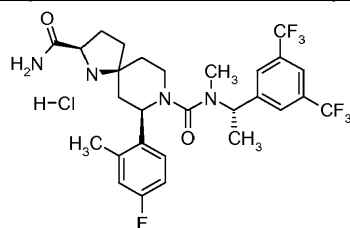
[2R,5S,7R)-N⁸-{(1S)-1-[[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil]-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazасpiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0328]Em um tubo selado, uma solução de (2R,5S,7R)-8-[[{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazасpiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 28, 90 mg, 0,149 mmol) em amônia metanólica 7 M (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada por toda a noite. O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado por cromatografia flash (cartucho Si 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH) para dar o composto título (63,3 mg, 0,108 mmol, 72,1 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ^1H (500 MHz, DMSO d_6) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,56 (s, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 6,76 (t, 1 H) 5,27 - 5,43 (m, 1 H) 4,14 (d, 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 1 H) 3,23 - 3,39 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 2,72 (t, 1 H) 2,60 - 2,68 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,06 - 2,18 (m, 1 H) 1,53 - 1,87 (m, 6 H) 1,49 (d, 3 H) 1,42 (t, 1 H); HPLC: pico @ Rt= 4,91 minutos; MS: m/z= 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Exemplo 12

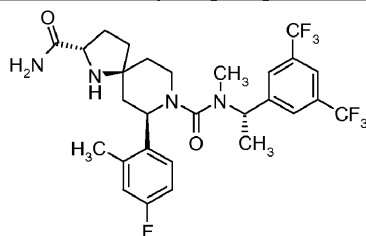
Cloridrato de [2R,5S,7R)-N⁸-{(1S)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



[0329]A uma solução de (2R,5S,7R)-N⁸-{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N-4-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 11, 54 mg, 0,092 mmol) em éter dietílico (1 mL) foi adicionado HCl 1 M em Et₂O (200 µL, 0,200 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Então o solvente foi evaporado até a secura para dar o composto título (57,4 mg, 0,091 mmol, 99 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,35 - 9,68 (m, 1 H) 8,35 - 8,60 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,90 (br, s,, 1 H) 7,70 (br, s,, 1 H) 7,56 (s, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 6,80 (t, 1 H) 5,28 - 5,39 (m, 1 H) 4,13 - 4,35 (m, 2 H) 3,44 (d, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 2,77 (t, 1 H) 2,40 - 2,59 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 1,75 - 2,21 (m, 7 H) 1,50 (d, 3 H); HPLC: Rt= 4,95 minutos (base livre); MS: m/z= 589 [M+H]⁺ (base livre)

Exemplo 13

[2S,5S,7R)-N⁸-{(1S)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida

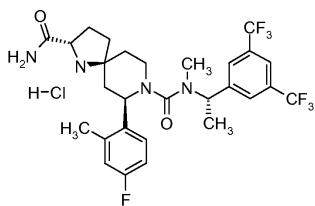


[0330]Em um tubo selado, uma solução de (2S,5S,7R)-8-{{{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8- diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 29, 80 mg, 0,133 mmol) em amônia metanólica 7 M (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada por toda a noite. O solvente foi

evaporado e o bruto foi purificado por cromatografia flash (cartucho Si 5 g; de 1:0 a 95:5 DCM/MeOH) para dar o composto título (76,1 mg, 0,129 mmol, 98 % de rendimento) na forma de um sólido branco, RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,56 (s, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 6,71 - 6,81 (m, 1 H) 5,30 - 5,40 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,24 - 3,40 (m, 1 H) 2,83 (s, 3 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 1,42 - 1,85 (m, 10 H), HPLC: R_t = 4,91 minutos; MS: m/z =589 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Exemplo 14

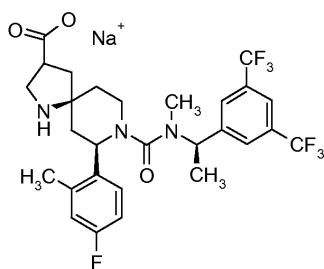
Cloridrato de [2S,5S,7R)-N⁸-{(1S)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor 2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazасpiro[4,5]decano -2,8-dicarboxamida



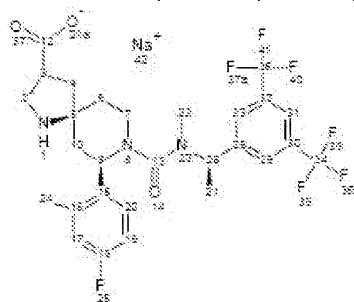
[0331]A uma solução de (2S,5S,7R)-N⁸-{(1 S)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazасpiro[4.5]decano-2,8-dicarboxamida (Exemplo 13, 67 mg, 0,1 13 mmol) em éter dietílico (1 mL) foi adicionado HCl 1 M em Et₂O (200 μL , 0,200 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Então o solvente foi evaporado até a secura para dar o composto título (68,2 mg, 0,109 mmol, 96 % de rendimento) na forma de um sólido branco. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,67 (br, s,, 1 H) 8,34 (br, s,, 1 H) 7,87 - 8,00 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,13 - 7,32 (m, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 6,76 - 6,89 (m, 1 H) 5,25 - 5,43 (m, 1 H) 4,07 - 4,38 (m, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 2,71 - 2,91 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,78 - 2,58 (m, 8 H) 1,50 (d, 3 H); HPLC: R_t = 4,93 minutos (base livre); MS: pico @ m/z =589 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (base livre).

Exemplo 15

(5S,7R))-8-[[{(1R)-1-[3,5- bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2- metilfenil)-1,8-diazасpiro[4.5]decano-3-carboxilato de sódio



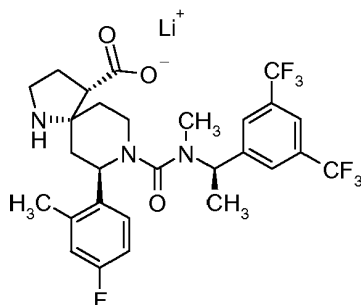
[0332](5S,7R)-8-{{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-3-carboxilato de metila (Intermediário 36, 22 mg, 0,036 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL) e a esta solução foi adicionado NaOH (1,604 mg, 0,040 mmol) em água (0,2 mL). A mistura da reação foi agitada naturalmente a rt por toda a noite. Então a solução foi aquecida a 45 °C por mais 12 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi lavado diversas vezes com Et₂O, o sólido foi seco sobre vácuo obtendo-se o composto título (20,3 mg, 0,033 mmol, 91 % de rendimento) como uma mistura de diastereoisômeros. Razão estimado ca. 2 : 1, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,04 - 7,22 (m, 1 H) 6,85 - 6,98 (m, 1 H) 6,66 - 6,82 (m, 1 H) 5,20 - 5,43 (m, 1 H) 4,06 - 4,25 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,55 - 3,57 (m, 5 H) 2,33 (s, 3 H) 1,46 (d, 3 H) 1,06 - 2,06 (m, 6 H);



[0333]HPLC: dois picos próximos Rt= 4,94 e 4,99 minutos; UPLC: Rt= 0,66 minuto (grande pico), m/z= 590 [M-Na+2H]⁺.

Exemplo 16

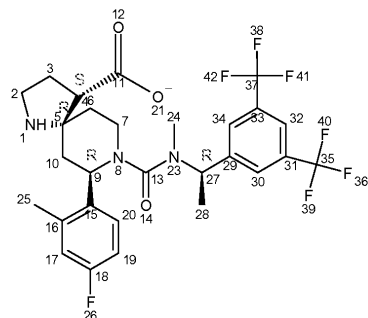
(4S,5R,7R)-8-{{[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-4-carboxilato de lítio



[0334] (5R,7R)-8-[[{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-4-carboxilato de metila (Intermediário 41, 12 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em metanol (0,3 mL) e água (0,3 mL). À mistura foi adicionado LiOH H₂O (0,918 mg, 0,022 mmol) e a mistura da reação foi agitada naturalmente por toda a noite a 50 °C. À solução foi adicionado tetrahidrofurano (THF) (0,3 mL) e ele foi aquecido a 70 °C por mais 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se o composto título (11,3 mg, 0,019 mmol, 96 % de rendimento); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 1 H) 6,69 - 6,79 (m, 1 H) 5,25 - 5,38 (m, 1 H) 4,43 (d, 1 H) 2,98 - 3,23 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,60 - 2,92 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 1,56 - 2,04 (m, 5 H) 1,48 (d, 3 H) 1,40 - 1,54 (m, 1 H) 1,33 (d, 1 H). Estereoquímica consistente nos seguintes dados:

1. Nenhum Noe tanto com H9ax quanto H7ax, sugerindo estereoquímica em 5 da maneira desenhada

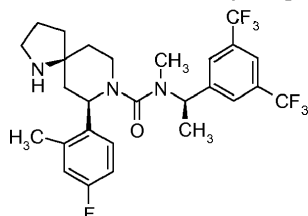
2. observado Noe H4/H10 ax e H4/H10eq, indicando estereoquímica em 4 e fornecendo confirmação de estereoquímica em 5. A numeração de átomo mostrada na seguinte estrutura é incluída com o propósito apenas de correlação com os dados RMN.



UPLC: Rt= 0,67 minuto, m/z= 590 [M-Li+2H]⁺.

Exemplo 17

(5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxamida

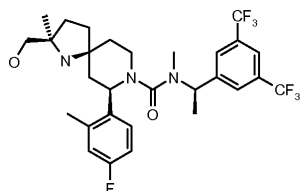


[0335] Uma solução de tetrafluorborato de trimetiloxônio (5,39 mg, 0,036 mmol) e (5S,7R)-N- {(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metil-2-oxo- 1,8-diazaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (Intermediário 42, 17 mg, 0,030 mmol) em diclorometano (DCM) (2 mL) foi agitada a rt por 3 horas. A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ saturada e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, filtradas através de um tubo separador de fase e concentradas. O resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL) e a esta solução, resfriado até 0 °C, foi adicionado cianoboroidreto de sódio (5,73 mg, 0,091 mmol). Uma solução de HCl 1,35 M em MeOH foi adicionada mantendo o pH em torno de 3-4 e a reação foi agitada naturalmente a rt por toda a noite. À solução foram adicionados solução de NaHCO₃ saturada e DCM e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, filtradas através de um tubo separador de fase e concentradas. O bruto foi purificado por SP4 (cartucho 12 M; eluindo de 90 %:10 % a 50 %:50 % Cy:EtOAc). Frações relevantes foram coletadas obtendo-se o composto título (13 mg, 0,024 mmol, 78 % de rendimento); RMN

^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 6,83 (t, 1 H) 5,20 - 5,41 (m, 1 H) 4,02 - 4,27 (m, 1 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 3,02 - 3,20 (m, 2 H) 2,86 (t, 1 H) 2,76 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 1,59 - 2,19 (m, 8 H) 1,47 (d, 3 H); UPLC: Rt= 0,68 minutos, m/z= 546 [M+H] $^+$; HPLC: Rt= 5,67 minutos.

Exemplo 18

(2R,5S,7R)-N-((1 R)-1 -[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8- carboxamida



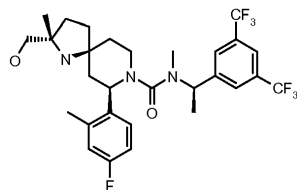
[0336]A uma solução de (2R,5S,7R)-8-[[[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2- metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 44, 69 mg, 0,112 mmol) em tetrahidrofurano (THF) (2,5 mL) a 0 °C boroidreto de lítio (0,164 mL, 0,335 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente e sobre atmosfera de nitrogênio por 3 dias. Os voláteis foram evaporados *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL)/HCl 1 N em água (3 mL). Depois de 1 hora de agitação, solventes combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (4 mL) e lavados com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). a fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage SNAP 10 g como coluna e Diclorometano/Metanol 95:5 como eluente disponibilizando o composto título (28 mg, 0,047 mmol, y=66.8 %).

[0337]H-RMN (500 Mhz) DMSO d_6 δ ppm 7,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 2H), 7,18 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,63-6,69 (m, 1 H), 5,3 (q, 1 H), 4,22 (dd, 1 H), 3,26-3,36 (m, 1 H), 3,18-3,25 (s, 2H), 2,85- 2,96 (m, 1 H), 2,72 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 1 H), 1,41 (d, 3H), 1,08 (s,

3H), UPLC: RT 0,73 minuto, m/z 590 [M+H]⁺

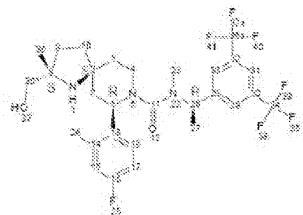
Exemplo 19

(2S,5S,7R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8- carboxamida



[0338]A uma solução de (2S,5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2- metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 45, 72,9 mg, 0,1 18 mmol) em tetrahidrofurano (THF) (2,5 mL) a 0 °C, boroidreto de lítio (0,174 mL, 0,354 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente e sobre atmosfera de nitrogênio por 3 dias. Os voláteis foram evaporados *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL)/HCl 1 N em água (3 mL). Depois de 1 hora de agitação, solventes combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (4 mL) e lavados com solução saturada de NaHCO₃ 2 x 3 mL. A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage SNAP 10 g como coluna e Diclorometano/Metanol 95:5 como eluente disponibilizando o composto título (39,8 mg, 0,068 mmol, y=57,2 %).

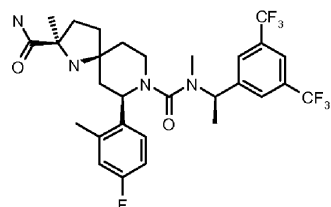
[0339]¹H-RMN (500 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,78 (s, 2H), 7,27 (dd, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,73-6,80 (m, 1 H), 5,50 (q, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,36-3,44 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 2H), 2,89- 2,95 (m, 1 H), 2,40 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 3H), 1,77-1,86 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,55-1,64 (m, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,13 (s, 3H). Correlação dipolar entre Me-36 e H-3 eq



UPLC: Rt 0,72 minuto, m/z 590 [M+H]⁺

Exemplo 20

(2R,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2- N⁸,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8- carboxamida

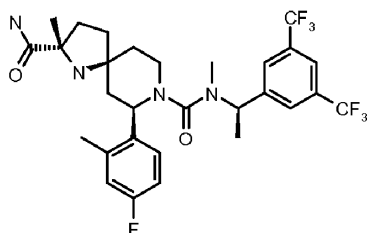


[0340]Em um tubo selado, uma solução de (2R,5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}}(metil)amino}carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 44, 70 mg, 0,113 mmol) em amônia metanólica 7 N (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 40 °C por 5 dias por PLS. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um SNAP 10 g como coluna e Diclorometano/Metanol 98:2 como eluente disponibilizando o composto título (38 mg, 0,063 mmol, γ =55,7 %).

[0341]¹H-RMN (400 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,70 (s, 2H), 7,49 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,76-6,83 (m, 1 H), 5,32 (q, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 3,27-3,31 (m, 1 H), 2,74-2,81 (m, 1 H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (bs, 1 H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 1,81 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 3H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), HPLC: Rt= 6,16 minutos

Exemplo 21

(2S,5S,7R)-N⁸-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-N⁸,2-dimetil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-8- carboxamida

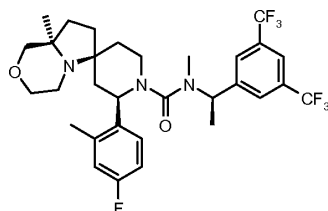


[0342] Em um tubo selado, uma solução de (2S,5S,7R)-8-{{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino]carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 45, 75 mg, 0,121 mmol) em amônia metanólica 7 N (5 mL, 35,0 mmol) foi agitada a 40 °C por 5 dias por PLS. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um SNAP 10 g como coluna e Diclorometano/Metanol 98:2 como eluente disponibilizando o composto título (27 mg, 0,45 mmol, $y=37,2\%$).

[0343] H-RMN (400 Mhz) DMSO- d_6 δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,39 (d, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 6,91 (dd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,75-6,83 (m, 1 H), 5,33 (q, 1 H), 4,08-4,15 (m, 1 H), 3,28-3,31 (m, 1 H), 2,77-2,83 (m, 1 H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (bs, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (dd, 1 H), 1,74- 1,87 (m, 1 H), 1,59-1,73 (m, 4H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,36 (s, 3H), HPLC: $R_t=6,18$ minutos

Exemplo 22

(2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida



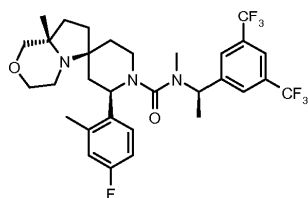
[0344] (2R,4S,8a'R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-3'-hidróxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1-carboxamida (Intermediário 47, 67 mg, 0,106 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (1 mL), trifluoreto de boro dietil eterato (0,016 mL, 0,127

mmol) e trietilsilano (0,068 mL, 0,424 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada a 100 °C sobre irradiação de micro-ondas por 40 minutos. A mistura foi lavada com água (3 mL). A camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em cartucho SPE NH₂- 10 g como coluna e Ciclohexano/Acetato de etila 95 :5 a Ciclohexano/Acetato de etila 8 :2 como eluente disponibilizando o composto título (28,5 mg, 0,046 mmol, $y=43,4$ %).

[0345]¹H-RMN (400 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,11-7,21 (m, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,77 (t, 1 H), 5,29-2,43 (m, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,55 (d, 1 H), 3,24-3,38 (m, 1 H), 3,19 (t, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 2,57-2,91 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,90-2,03 (m, 1 H), 1,79-1,92 (m, 1 H), 1,12-1,91 (m, 6H), 1,47 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), HPLC: Rt= 6,00 minutos, m/z 616 [M+H]⁺

Exemplo 23

(2R,4S,8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-N,8a'-dimetilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1 - c][1,4]oxazina]-1 - carboxamida



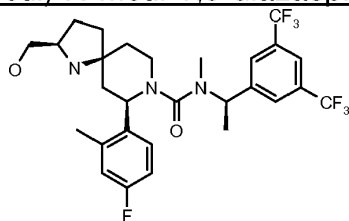
[0346](2R,4S,8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'- hidróxi-N,8a'-dimetilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1- c][1,4]oxazina]-1- carboxamida (Intermediário 49, 66 mg, 0,104 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (1 mL), de trifluoreto boro dietil eterato (0,017 mL, 0,136 mmol) e trietilsilano (0,050 mL, 0,313 mmol) foram adicionado e a mistura foi agitada a 100 °C sobre irradiação de micro-ondas por 25 minutos. A mistura foi lavada com água (3 mL), a camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em cartucho SPE NH₂- 10 g como coluna e Ciclohexano/Acetato de etila 9:1 para Ciclohexano/Acetato de etila 8 :2 como eluente disponi-

bilizando o composto título (20 mg, 0,032 mmol, $y=30,7\%$).

[0347]H-RMN (500 Mhz) DMSO d_6 δ ppm 7,80 (s, 1 H), 7,57-7,73 (m, 2H), 7,17 (t, 1 H), 6,57-6,77 (m, 2H), 5,35-5,43 (m, 1 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 3,55-3,61 (m, 1 H), 3,42-3,49 (m, 1 H), 3,24- 3,33 (m, 1 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 2,84-2,93 (m, 1 H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,45- 2,55 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 1,85-2,01 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1 H), 1,45-1,61 (m, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,32-1,38 (m, 1 H), 1,19-1,37 (m, 1 H), 1,01 (s, 3H), UPLC: Rt= 0,76 minutos, m/z 616 $[M+H]^+$

Exemplo 24

(2R,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida



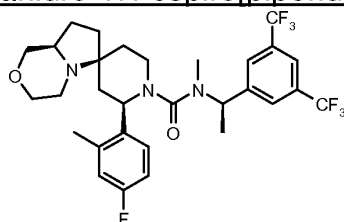
[0348]A uma solução de (2R,5S,7R)-8-[[[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil](metil)amino]carbonil]-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 12, 350 mg, 0,580 mmol) em tetrahidrofurano (THF) (6 mL) a 0 °C, boroidreto de lítio (0,568 mL, 1,160 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente e sobre atmosfera de nitrogênio por toda a noite. Os voláteis foram evaporados *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL)/HCl 1 N em água (4 mL). Depois de 1 hora de agitação, os solventes combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (4 mL) e lavado com solução saturada de NaHCO $_3$ (2 x 3 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage 12+M como coluna e Diclorometano/Metanol 95:5 como eluente disponibilizando o composto título (160 mg, 0,278 mmol, $y=47,9\%$), H-RMN (400 Mhz) DMSO d_6 δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,15 (dd, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,75-6,83 (m, 1 H), 5,32 (q, 1 H), 4,43 (bs, 1 H), 4,10-4,21

(m, 1 H), 3,21-3,30 (m, 3H), 3,09-3,21 (m, 1 H), 2,75-2,84 (m, 1 H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,70-1,92 (m, 3H), 1,34-1,67 (m, 5H), 1,48 (d, 3H).

HPLC: Rt= 6,56 minutos; MS: m/z 576 [M+H]⁺

Exemplo 25

(2R,4S,8a'R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2- metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1 – c][1,4]oxazina]-1 -carboxamida

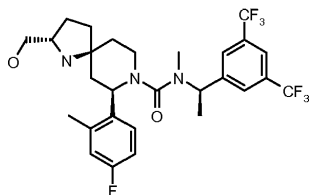


[0349](2R,4S,8a'R)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2- metilfenil)-3'- hidróxi-N-metilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1- c][1,4]oxazina]-1- carboxamida (Intermediário 51, 120 mg, 0,194 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (2 mL), trifluoreto de boro dietil eterato (0,029 mL, 0,233 mmol) e trietilsilano (0,124 mL, 0,777 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 °C sobre irradiação de micro-ondas por 50 minutos. A mistura foi lavada com água (3 mL), camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em cartucho SPE NH₂- 10 g como coluna e Ciclohexano/Acetato de etila 9:1 para Ciclohexano/Acetato de etila 8 :2 como eluente disponibilizando o composto título (31 mg, 0,051 mmol, γ =26,3 %). H-RMN (400 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,18 (dd, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,78 (td, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,78-3,92 (m, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 3,19-3,42 (m, 2H), 3,00 (t, 1 H), 2,79-2,86 (m, 1 H), 2,76 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 1 H), 2,51-2,65 (m, 1 H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 1 H), 1,98 (td, 1 H), 1,53-1,90 (m, 4H), 1,48 (d, 3H), 1,09-1,43 (m, 3H). LC/MS (condições Gradiente ácido): Rt= 2.066 minutos, m/z 602 [M+H]⁺

Exemplo 26

(2S,5S,7R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-7-(4-flúor-2- metilfenil)-2-

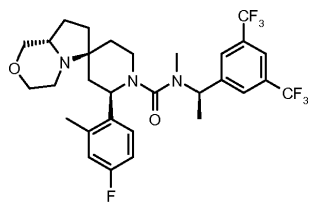
(hidroximetil)-N-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida



[0350]A uma solução de (2S,5S,7R)-8-{{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}(metil)amino}carbonil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de metila (Intermediário 13, 350 mg, 0,580 mmol) em tetrahydrofurano (THF) (7 mL) a 0 °C, boroidreto de lítio (0,568 mL, 1,160 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente e sobre atmosfera de nitrogênio por 3 dias. Os voláteis foram evaporados *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL)/HCl 1 N em água (3 mL). Depois de 1 hora de agitação, os solventes combinados foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (4 mL) e lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando um Biotage SNAP 10 g como coluna e Diclorometano/Metanol 98 :2 como eluente disponibilizando o composto título (110 mg, 0,191 mmol, y=33,0 %), H-RMN (400 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,17 (dd, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,74-6,84 (m, 1 H), 5,33 (q, 1 H), 4,41 (bs, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 3,31-3,42 (m, 1 H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 2,76-2,84 (m, 1 H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 1,60-1,77 (m, 4H), 1,49-1,58 (m, 3H), 1,48 (d, 3H), HPLC: Rt= 6,53 minutos; MS: m/z 576 [M+H]⁺

Exemplo 27

(2R,4S,8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-2-(4-flúor-2- metilfenil)-N-metilhexahidro-1H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1 – c][1,4]oxazina]-1 – carboxamida



[0351](2R,4S,8a'S)-N-((1 R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil)-2-(4-flúor-2-metilfenil)-3'- hidróxi-N-metilhexahidro-1 H-espiro[piperidina-4,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina]-1- carboxamida (Intermediário 50 115 mg, 0,186 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (2 mL), trifluoreto de boro dietil eterato (0,022 mL, 0,223 mmol) e trietilsilano (0,119 mL, 0,745 mmol) foram adicionado e a mistura foi agitada a 100 °C sobre irradiação de micro-ondas por 50 minutos. A mistura foi lavada com água (3 mL), camada orgânica foi seca e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em cartucho SPE NH₂ 10 g como coluna e Ciclohexano/Acetato de etila 9:1 para Ciclohexano/Acetato de etila 8 :2 como eluente disponibilizando o composto título (21 mg, 0,035 mmol, $y=26,3$ %), H-RMN (400 Mhz) DMSO-d₆ δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H), 7,20 (dd, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,68-6,84 (m, 1 H), 5,36 (q, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,33-3,46 (m, 1 H), 3,15-3,28 (m, 1 H), 2,99 (t, 1 H), 2,81 (1 H), 2,75 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 1 H), 2,53-2,66 (m, 1 H), 2,39-2,50 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 1,57-1,89 (m, 5H), 1,44-1,55 (m, 1 H), 1,49 (d, 3H), 1,09-1,35 (m, 2H). UPLC: Rt= 0,70 minuto, m/z 602 [M+H]⁺

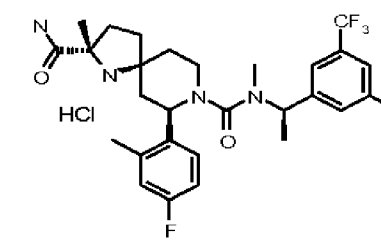
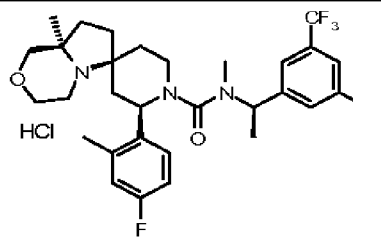
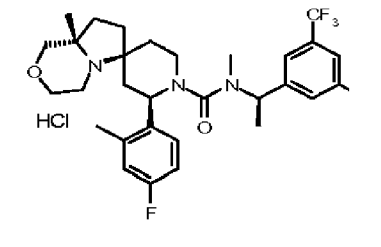
Formação de sal de cloridrato (sumarizado na Tabela 1)

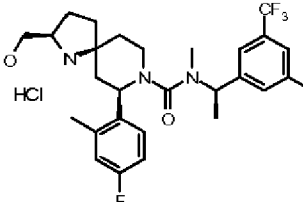
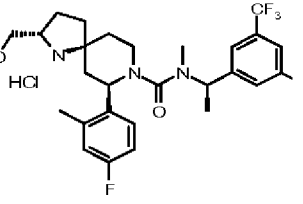
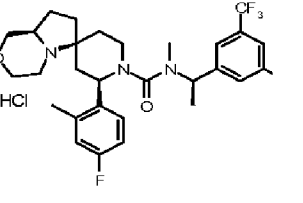
Procedimento Geral:

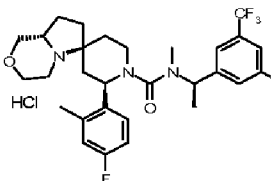
[0352]À solução de base livre em éter dietílico foi adicionado HCl 1 N em éter dietílico (1,1-2,0 eq). O solvente foi removido sobre vácuo e o resíduo foi triturado em éter dietílico ou n-pentano para disponibilizar o sal de cloridrato correspondente. Tabela 1

Exem plo	Estrutura	Nome químico	Dados analíticos	Exemplo de base livre

28		<u>Cloridrato</u> de <u>(2R,5S,7R)-N-((1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-hidroximetil-2N-</u> <u>dimetil-1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt= 6,39 minutos MS: m/z 590 [M(base livre)+H] ⁺	18
29		<u>Cloridrato</u> de <u>(2S,5S,7R)-N-((1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-hidroximetil-2N-</u> <u>dimetil-1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt= 6,37 minutos MS: m/z 590 [M(base livre)+H] ⁺	19
30		<u>Cloridrato</u> de <u>(2R,5S,7R)-N-((1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-hidroximetil-2N-</u> <u>dimetil-1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt= 6,34 minutos MS: m/z 603 [M(base livre)+H] ⁺	20

		<u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>		
31		<u>Cloridrato de</u> <u>(2S,5S,7R)-N-{(1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-hidroximetil-2N-</u> <u>dimetil-1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt = 6,24 minutos MS: m/z 603 [M(base livre)+H] ⁺	21
32		<u>Cloridrato de (2R,4S,</u> <u>8a'R)-N-{(1 R)-1-[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-8a'-dimetilhexahidro-</u> <u>1H-espiro[piperidina-</u> <u>4,6'-pirrol[2,1</u> – <u>c][1,4]oxazina]-1</u> – <u>carboxamida</u>	HPLC: Rt = 0,78 minuto MS: m/z 616 [M(base livre)+H] ⁺	22
33		<u>Cloridrato de (2R,4S,</u> <u>8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-8a'-dimetilhexahidro-</u> <u>1H-espiro[piperidina-</u> <u>4,6'-pirrol[2,1</u> –	HPLC: Rt= 5,42 minutos MS: m/z 616 [M(base livre)+H] ⁺	23

		<u>c[1,4]oxazina-1</u> – <u>carboxamida</u>		
34		<u>Cloridrato</u> de <u>(2S,5S,7R)-N-((1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>2-(hidroximetil)-N-metil-</u> <u>1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt+ 6,64 minutos MS: m/z 576 [M(base livre)+H] ⁺	24
35		<u>Cloridrato</u> de <u>(2S,5S,7R)-N-((1 R)-1-</u> <u>[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>2-(hidroximetil)-N-metil-</u> <u>1,8-</u> <u>diazaspiro[4.5]decano-</u> <u>8-carboxamida</u>	HPLC: Rt = 6,57 minutos MS: m/z 576 [M(base livre)+H] ⁺	26
36		<u>Cloridrato de (2R,4S,</u> <u>8a'R)-N-((1 R)-1-[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-metilhexahidro-1H-</u> <u>espiro[piperidina-4,6'-</u>	LC/MS (condição de Gradi- ente ací- do): HPLC: Rt	25

		<u>pirrol[2,1</u> – <u>c[1,4]oxazina]-1</u> – <u>carboxamida</u>	= 2,014 minutos MS: m/z 602 [M(base livre)+H] ⁺	
37		<u>Cloridrato de (2R,4S,</u> <u>8a'S)-N-{(1 R)-1-[3,5-</u> <u>bis(trifluormetil)fenil]etil)-</u> <u>2-(4-flúor-2- metilfenil)-</u> <u>N-metilhexahidro-1H-</u> <u>espiro[piperidina-4,6'-</u> <u>pirrol[2,1</u> – <u>c[1,4]oxazina]-1</u> – <u>carboxamida</u>	HPLC: Rt 27 = 0,70 minutos MS: m/z 602 [M(base livre)+H] ⁺	

Dados Biológicos

[0353] Compostos da invenção podem ser testados para atividade biológica *in vitro* de acordo com os seguintes ensaios:

A) Medição de afinidade de ligação NK

[0354] A afinidade de ligação NK1 dos compostos da invenção foi determinada usando o seguinte ensaio de ligação de filtração usando [³H]-GR205171 como radioligante para receptor NK1 humano estavelmente expresso em células CHO (Chinese Hamster Ovary) (ver C. Griffante et al, Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 39-45; H. M. Sarau et al, J. Pharmacol. Experimental Therapeutics 2000, 295(1), 373-381 e DT. Beattie et al., Br. J. Pharmacol. 1995, 116, 3149-3157).

[0355] Células CHO que expressam estavelmente o receptor NK1 de neurocinina clonado de humano foram cultivadas em Dulbecco's Modified Eagle's Me-

dium/F12 Ham (DMEM/F12Ham) suplementadas com 10 % soro bovino fetal e 2 L-glutamina mM. As células foram mantidas sem CO₂ 5 % em um incubador umidificado a 37 °C. As células foram colhidas em confluência com PBS/EDTA (5 mM) e então precipitadas por centrifugação (1.000 g, 8 minutos, 4 °C). Para prepara membranas, precipitados de célula foram homogeneizados em 10 volumes de tampão de preparação de membrana e centrifugados (48.000 g, 20 minutos, 4 °C). As membranas foram então ressuspensas as alíquotas de 500 µL e armazenadas a -80 °C até o uso.

[0356]Ensaio de ligação foi realizado em placas de polipropileno de um poço de 96 de profundidade (Whatman) em um volume de 400 µL consistiu em 100 µL de tampão de incubação (contendo HEPES 50 mM, pH 7,4, MnCl₂ 3 mM, e BSA 0,02 %), 4 µL de DMSO (ligação total) ou maiores concentrações dos compostos na invenção dissolvidas em DMSO (concentração final 1 pM-1 µM), 100 µL do radioligante [³H]-GR205171 (concentração final 0,2 nM) em tampão de incubação e 200 µL de suspensão de membranas de célula NK1-CHO humana (final 4 µg/mL) em tampão de incubação. Ligação não específica da maneira definida pela adição de GR205171 não marcado 1 µM. A incubação se deu à temperatura ambiente por 60 minutos. A reação foi interrompida por filtração rápida através de placas de filtro GF/C pré-molhado em 0,5 % polietilenimina (PEI) seguido por 3 lavagens com 1 mL de NaCl 0,9 % resfriado no gelo usando um Cell Harvester (Perkin-Elmer). Placas de filtro foram secas e radioatividade retida foi contada em um Top Count (Perkin-Elmer).

[0357]Ligação específica foi determinada subtraindo-se a ligação total da ligação não específica, que foi avaliada como a ligação na presença de GR205171 1 µM. Porcentagem de inibição de ligação específica foi determinada para cada concentração dos compostos da invenção e o IC₅₀, definido como a concentração exigiu 50 % de inibição da ligação específica, obtido de curvas concentração-resposta. O valor da afinidade foi expresso como logaritmo negativo da constante de inibição

(pK_i) e foi calculado a partir do IC₅₀ pela equação Cheng-Prusoff usando a constante de dissociação (K_D) do radioligante e sua concentração no ensaio.

B) Medição de potência funcional NK:

[0358] Compostos da invenção foram caracterizados adicionalmente em um ensaio funcional usando tecnologia FLIPR para a determinação de seu efeito para inibir a liberação de cálcio intracelular induzida por interação de receptores NK com seus ligantes prospectivos. Células U2OS humanas transientemente transduzidas com vírus BacMam recombinantes que expressam receptores NK1, NK2 e NK3 humanos foram usadas nos estudos (ver J. P. Condeary et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(1): 127-132). Resumidamente, células U2OS foram colhidas de frascos de cultura de tecido, ressuspensas em uma densidade celular de 200-300 K/mL e misturadas com vírus BacMam recombinantes que carregam gene NKR em uma razão vírus/célula de 1 % (volume/volume). Células 10K-15K/poço foram então semeadas em placa Greiner bio-one de 384 poços em meio de cultura (DMEM com FBS 10 %), incubadas por toda a noite em CO₂ 5 % a 37 °C. Depois de aspirar o meio, as células foram carregadas 18-24 horas depois com corante indicador de cálcio cotoplásmico Fluo-4 Calcium 3 (Molecular Devices Co.) em 30 uL/tampão de poço (sais balanceados de Hank com Hepes 20 mM) e incubadas em CO₂ a 37 °C por 60 minutos. 10 uL/tampão de ensaio de poço (sais balanceados de Hank com Hepes 20 mM) contendo diferentes concentrações de compostos foram então adicionados às células por 30 minutos de incubação a 37 °C. Finalmente, 10 uL/poço de ligantes NKR em tampão de ensaio contendo BSA 0,1 % foram adicionados às células e sinal de fluorescência lido em um sistema FLIPR. Substância P, peptídeos NKA e NKB foram usados como os ligantes para receptor NK1, NK2 e NK3, respectivamente. Os valores IC₅₀ de cada composto foram determinados por uma curva de inibição de diluição 11 -ponto 3 X-. A potência de cada antagonista (fpK_i) foi calculada a partir de pIC₅₀ pela equação Cheng-Prusoff usando EC₅₀ de ligante determinados

em um experimento separado.

Resultados

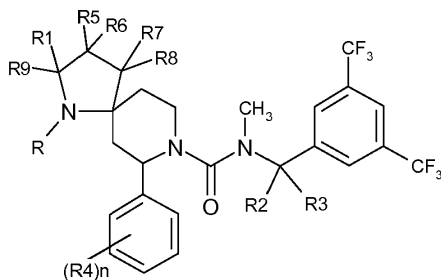
[0359]Os compostos dos Exemplos 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 17 e de 28 a 37 foram testados no ensaio funcional NK1 (B) e apresentou potência de ligação > 9,0 pK_a.

[0360]A capacidade dos compostos da invenção de penetrar o nervoso sistema central e ligar ao receptor NK1 pode ser determinada usando o modelo de flexão plantar e dorsal alternada do pé de gerbo da maneira descrita por Rupniak & Williams, Eur. Jour, of Pharmacol., 1994. A administração intracerebroventricular (icv) do agonista do receptor NK1 GR73632 (R. M. Hagan et al., Neuropeptides 1991, 19 (2), 127-135) uma resposta característica de flexão plantar e dorsal alternada do pé do membro traseiro (GFT) em gerbos que pode ser inibida por antagonistas do receptor NK₁ potentes. O paradigma de flexão plantar e dorsal alternada do pé de gerbo foi realizado como a seguir; gerbos foram dosados com composto da invenção, e após um tempo de pré-tratamento apropriado foram anestesiados usando mistura de isoflurana/oxigênio. A cabeça foi então exposta e 5 μ l de GR73632 (3 pmol conc.) foram injetados por inserção de uma agulha com balonete 25 G a uma profundidade de 4 mm abaixo da bregma, diretamente no ventrículo lateral (dose intracerebroventricular). Imediatamente após a injeção, os gerbos foram colocados individualmente em um caixa de observação limpa para recuperar. Após o gerbo recuperar corretamente seu reflexo, a duração de repetitiva flexão plantar e dorsal alternada do pé do membro foi registrada em um período de 5 minutos. A dose do composto teste exigida para inibir por 50 % a flexão plantar e dorsal alternada do pé induzido pelo agonista NK1 expresso como mg/kg é referido como valores I D₅₀.

[0361]O comportamento de flexão plantar e dorsal alternada do pé induzido por GR73632 foi significativamente atenuado pelo Exemplo 4 em uma faixa de dose de 0,1 a 10 mg/kg p.o. com um ID₅₀ calculado de aproximadamente 0,67 mg/kg.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



(I) ,

em que:

R é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R₁ é hidrogênio, alquila C₁₋₄, C(O)OH, C(O)NH₂ ou (alquilenos C₁₋₄)R₁₀;

R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou R₂ junto com R₃ e junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo cicloalquila C₃₋₈;

R₄ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou halogênio;

R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH₂, C(O)OH ou (alquilenos C₁₋₄) R₁₀;

R₆ e R₈ são independentemente hidrogênio ou halogênio;

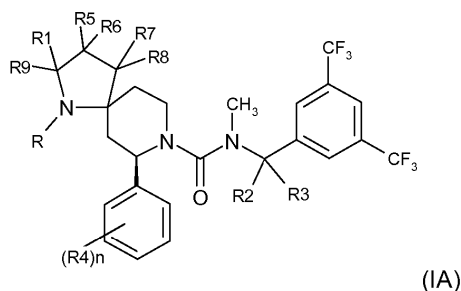
R₉ é hidrogênio, (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, C(O)NH₂, C(O)OH; ou

R₉ junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicionalmente selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R₁₀ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂ ou C(O)OH;

n é 0, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (IA):



em que:

R é hidrogênio ou alquila C₁₋₄ ;

R₁ é hidrogênio, alquila C₁₋₄, C(O)OH, C(O)NH₂ ou (alquilenos C₁₋₄)R₁₀;

R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou R₂ junto com R₃ e junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo cicloalquila C₃₋₈;

R₄ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou halogênio;

R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, C(O)NH₂, C(O)OH ou (alquilenos C₁₋₄) R₁₀;

R₆ e R₈ são independentemente hidrogênio ou halogênio;

R₉ é hidrogênio, (alquilenos C₁₋₄)R₁₀, C(O)NH₂, C(O)OH; ou

R₉ junto com R formam um anel heterocíclico de 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado adicionalmente de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R₁₀ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂ ou C(O)OH;

n é 0, 1 ou 2

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é independentemente metila ou flúor e n é 2.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R é hidrogênio.

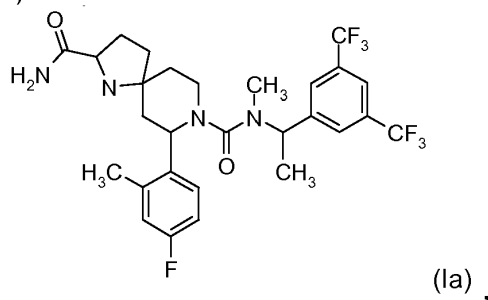
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

CARACTERIZADO pelo fato de que R₁ é hidrogênio ou metila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio ou metila.

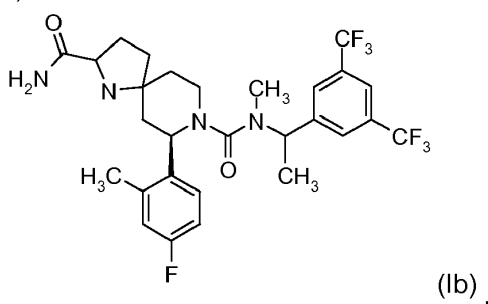
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₉ é hidrogênio, C(O)NH₂, CH₂OH ou R₉ junto com R formam um anel morfolino.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula (Ia):



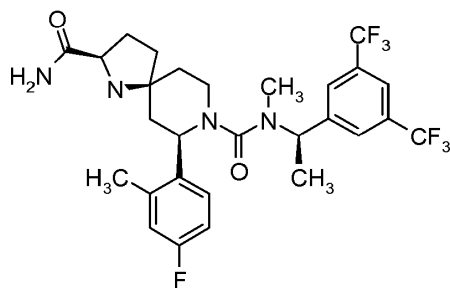
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula (Ib):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10. Composto da fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8- diazaspíro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

11. Composto da fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida.

12. Composto da fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é cloridrato de (2R,5S,7R)-N⁸-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etil}-7-(4-flúor-2-metilfenil)-N⁸-metil-1,8-diazaspiro[4,5]decano-2,8-dicarboxamida.

13. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

14. Composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de depressão, ansiedade, distúrbios do sono ou êmese.

15. Uso de um composto da fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para o tratamento de depressão, ansiedade, distúrbios do sono ou êmese.