

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

**C07D 403/12** (2017.01) **C07D 401/14** (2017.01)  
**C07D 413/14** (2017.01) **C07D 401/12** (2017.01)  
**C07D 407/12** (2017.01) **C07D 241/04** (2017.01)  
**C07D 413/12** (2017.01) **C07D 417/12** (2017.01)  
**C07D 417/14** (2017.01) **C07D 471/04** (2017.01)  
**A61K 31/495** (2017.01) **A61K 31/496** (2017.01)  
**A61K 31/506** (2017.01) **A61K 31/501** (2017.01)  
**A61K 31/497** (2017.01)

(22) Data de pedido: **2013.12.05**

(30) Prioridade(s): **2012.12.06 WO**  
**PCT/CN2012/001636 2013.02.25 WO**  
**PCT/CN2013/000182 2013.07.01 WO**  
**PCT/CN2013/000803**

(43) Data de publicação do pedido: **2015.10.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.03.22**  
**126/2017**

(73) Titular(es):

**GLAXO GROUP LIMITED**  
**980 GREAT WEST ROAD, BRENTFORD**  
**MIDDLESEX TW8 9GS** **GB**

(72) Inventor(es):

**FANGBIN HAN** **CN**  
**HUI LEI** **CN**  
**QINGHUA MENG** **CN**  
**XICHEN LIN** **CN**  
**YONGHUI WANG** **CN**

(74) Mandatário:

**JOÃO PEREIRA DA CRUZ**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

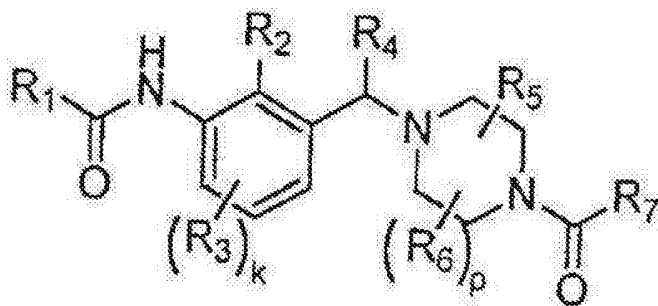
(54) Epígrafe: **MODULADORES DO RECEPTOR ÓRFÃO GAMA RELACIONADO COM RETINÓIDES (ROR-GAMA) PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES E INFLAMATÓRIAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM NOVOS MODULADORES DE RECEPTOR GAMA ÓRFÃO RELACIONADOS COM RETINÓIDES (ROR&#61543;) E COM A SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR ROR&#61543;.

RESUMO

"MODULADORES DO RECEPTOR ÓRFÃO GAMA RELACIONADO COM  
RETINÓIDES (ROR-GAMA) PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE  
DOENÇAS AUTO-IMUNES E INFLAMATÓRIAS"



Fórmula I

A presente invenção relaciona-se com novos moduladores de receptor gama órfão relacionados com retinóides (ROR $\gamma$ ) e com a sua utilização no tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ .

## DESCRIÇÃO

### "MODULADORES DO RECEPTOR ÓRFÃO GAMA RELACIONADO COM RETINÓIDES (ROR-GAMA) PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES E INFLAMATÓRIAS"

A presente invenção relaciona-se com novos moduladores de receptor gama órfão relacionados com retinóides (ROR $\gamma$ ) e com a sua utilização no tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ .

#### **Antecedentes da invenção**

Os receptores órfãos relacionados com retinóides (RORs) são factores de transcrição que pertencem à super-família do receptor nuclear hormona esteróide (Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 16:313-355). A família ROR é constituída por três membros, ROR alfa (ROR $\alpha$ ), ROR beta (ROR $\beta$ ) e ROR gama (ROR $\gamma$ ), cada um codificado por um gene separado (RORA, RORB e RORC, respectivamente). Os RORs contêm quatro domínios principais partilhados pela maioria dos receptores nucleares: um domínio A/B N-terminal, um domínio de ligação ao DNA, um domínio charneira, e um domínio de ligação ao ligando. Cada gene ROR gera várias isoformas que diferem unicamente no seu domínio A/B N-terminal. Duas isoformas de ROR $\gamma$  foram identificadas: ROR $\gamma$ 1 e ROR $\gamma$ t (também conhecidas como ROR $\gamma$ 2). ROR $\gamma$  é um termo utilizado para descrever ambos ROR $\gamma$ 1 e/ou ROR $\gamma$ t.

Enquanto o ROR $\gamma$ 1 é expresso em vários tecidos incluindo timo, músculo, rim e fígado, o ROR $\gamma$ t é exclusivamente expresso nas células do sistema imunitário. O ROR $\gamma$ t foi identificado como um regulador chave da diferenciação das células Th17. As células Th17 são um subconjunto de células T auxiliares que produzem IL-17 e outras citocinas pró-inflamatórias. Verificou-se que as células Th17 têm funções chave em vários modelos de doenças auto-imunes em ratinhos incluindo encefalomielite experimental auto-imune (EAE) e artrite induzida por colagénio (CIA). Além disso, as Th17 células ou os seus produtos mostraram estar associados com a patologia de uma variedade de doenças inflamatórias e auto-imunes em seres humanos incluindo múltipla esclerose, artrite reumatóide, psoríase, doença de Crohn e asma (Jetten (2009) Nucl. Recept. Signal. 7: e003; Manel *et al.* (2008) Nat. Immunol. 9:641-649). A patogénese de doenças auto-imunes crónicas incluindo esclerose múltipla e artrite reumatóide resulta da quebra da tolerância em relação aos auto-antígenos e do desenvolvimento de células T efetoras auto-agressivas que se infiltram no tecido alvo. Estudos têm mostrado que as células Th17 são um dos principais impulsionadores dos processos inflamatórios na auto-imunidade específica dos tecidos (Steinman (2008) J. Exp. Med. 205:1517-1522; Leung *et al.* (2010) Cell. Mol. Immunol. 7:182-189). Existem evidências de que as células Th17 são activadas durante o processo de doença e são responsáveis pelo recrutamento de outros tipos de células inflamatórias, especialmente

neutrófilos, para mediar a patologia nos tecidos alvo (Korn *et al.* (2009) *Annu. Rev. Immunol.* 27:485-517).

O ROR $\gamma$ t desempenha um papel fundamental nas respostas patogénicas das células Th17 (Ivanov *et al.* (2006) *Cell* 126:1121-1133). Ratinhos deficientes em ROR $\gamma$ t apresentam muito poucas células Th17. Para além disso, a deficiência em ROR $\gamma$ t resulta numa melhoria no EAE. Um outro suporte para o papel do ROR $\gamma$ t na patogénese de doenças auto-ímmunes ou inflamatórias pode ser encontrado nas referências que se seguem: Jetten & Joo (2006) *Adv.Dev.Biol.* 16:313-355; Meier *et al.* (2007) *Immunity* 26:643-654; Aloisi & PujolBorrell (2006) *Nat. Rev. Immunol.* 6:205-217; Jager *et al.* (2009) *J. Immunol.* 183:7169-7177; Serafini *et al.* (2004) *Brain Pathol.*14:164-174; Magliozzi *et al.* (2007) *Brain* 130:1089-1104; Barnes (2008) *Nat.Rev.Immunol.* 8:183-192.

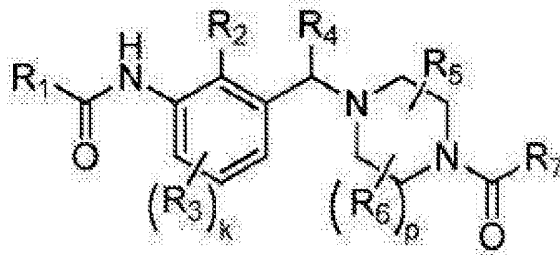
Moduladores ROR $\gamma$  foram revelados em WO2012/158784 e em WO2012/139775.

À luz do papel que o ROR $\gamma$  desempenha na patogénese de doenças, é desejável preparar compostos que modulam a actividade de ROR $\gamma$ , que pode ser utilizado no tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ .

### **Sumário da invenção**

[0007] A invenção é dirigida a novos moduladores

ROR $\gamma$  e à sua utilização no tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ . Especificamente, a invenção é dirigida aos compostos de acordo com a Fórmula I.



Fórmula I

em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, k e p são definidos adiante, e para os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Num outro aspecto, esta invenção fornece a utilização dos compostos de Fórmula (I) para o tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ . Exemplos destas doenças incluem doenças auto-imunes ou inflamatórias tal como múltipla esclerose, artrite reumatóide, psoríase, doença de Crohn e asma. Ainda num outro aspecto, a invenção é dirigida a métodos de tratamento destas doenças.

### Descrição Detalhada da Invenção

#### Termos e Definições

"Alquilo" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto monovalente saturado tendo o número especificado de átomos membros. Por exemplo, C1-C6 alquilo refere-se a um

grupo alquilo tendo desde 1 até 6 átomos membros. Grupos alquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes como definido aqui. Grupos alquilo podem ser lineares ou ramificados. Grupos alquilo ramificados representativos têm uma, duas, ou três ramificações. Alquilo inclui metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, e t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, e neopentilo), e hexilo.

**"Alcoxi"** refere-se ao grupo -O-R em que R é alquilo tendo o número de átomos de carbono. Alcoxi inclui metoxi, etoxi e propoxi.

**"Cicloalquilo"** refere-se a um anel hidrocarboneto saturado tendo o número especificado de átomos membros. Grupos cicloalquilo são sistemas de anel monocíclicos ou são sistemas bicíclicos de anel fundidos ou em ponte. Por exemplo, C3-C7 cicloalquilo refere-se a um grupo cicloalquilo tendo desde 3 até 7 átomos membros. Grupos cicloalquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituinte como definido aqui. Cicloalquilo inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, e ciclo-hexilo.

**"Excesso enantiomérico"** ou "ee" é o excesso de um enantiómero em relação ao outro expresso como uma porcentagem. Como resultado, uma vez que numa mistura racêmica ambos os enantiómeros estão presentes em quantidades iguais, o excesso enantiomérico é zero (0% ee). No entanto, se um enantiómero foi de tal modo enriquecido que constitui

95% do produto, então o excesso enantiomérico será 90% ee (a quantidade do enantiómero enriquecido, 95%, menos a quantidade do outro enantiómero, 5%).

**"Enantiomericamente puro"** refere-se a produtos cujo excesso enantiomérico é de 99% ee ou superior.

**"Meia vida"** refere-se ao tempo necessário para metade da quantidade de uma substância seja convertida noutras espécies quimicamente distintas *in vitro* ou *in vivo*.

**"Halogeno"** refere-se aos radicais de halogénio fluoro, cloro, bromo, e iodo.

**"Heteroarilo"** refere-se a um anel aromático contendo desde 1 até 4 heteroátomos como átomos membros no anel. Grupos heteroarilo contendo mais do que um heteroátomo podem conter diferentes heteroátomos. Grupos heteroarilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituinte como definido aqui. Grupos heteroarilo são sistemas de anel monocíclicos ou são sistemas bicíclicos de anel fundidos ou em ponte. Anéis heteroarilo monocíclicos têm desde 5 até 7 átomos membros. Anéis heteroarilo bicíclico têm desde 7 até 11 átomos membros. Anéis heteroarilo bicíclico incluem os anéis em que um anel fenilo e um heterocicloalquilo monocíclico estão ligados formando um sistema de anel bicíclico fundido, espiro, ou em ponte, e os anéis em que um anel monocíclico heteroarilo e



um anel cicloalquilo monocíclico, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, ou heteroarilo estão ligados formando um sistema de anel bicíclico fundido, espiro, ou em ponte. Heteroarilo inclui pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, fuopiridinilo, e naftiridinilo.

**"Heteroátomo"** refere-se a um átomo de azoto, enxofre, ou oxigênio.

**"Heterocicloalquilo"** refere-se a um anel saturado ou insaturado contendo desde 1 até 4 heteroátomos como átomos membros no anel. No entanto, anéis heterocicloalquilo não são aromáticos. Grupos heterocicloalquilo contendo mais do que um heteroátomo podem conter diferentes heteroátomos. Grupos heterocicloalquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituinte como definido aqui. Grupos heterocicloalquilo são sistemas monocíclico de anéis ou são sistemas bicíclicos de anéis fundidos, espiro, ou em ponte. Anéis monocíclico heterocicloalquilo têm desde 5 até 7 átomos membros. Anéis

bicíclico heterocicloalquilo têm desde 7 até 11 átomos membros. Em algumas formas de realização, heterocicloalquilo é saturado. Em outras formas de realização, o heterocicloalquilo é insaturado mas não aromático. Heterocicloalquilo inclui pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, piranilo, tetra-hidropiranilo, di-hidropiranilo, tetra-hidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, azetidínilo, azabicilo[3,2,1]octilo, azabicilo[3,3,1]nonilo, azabicilo[4,3,0]nonilo, e oxabicilo[2,2,1]heptilo.

**"Átomos membros"** refere-se ao átomo ou átomos que formam uma cadeia ou anel. Quando está presente mais do que um átomo membro numa cadeia e incluído num anel, cada átomo membro está ligado de modo covalente a um átomo membro adjacente na cadeia ou no anel. Átomos que formam um grupo substituinte na cadeia ou no anel não são átomos membros na cadeia ou no anel.

**"Opcionalmente substituído"** indica que um grupo, tal como alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, ou heteroarilo, pode ser não substituído, ou o grupo pode ser substituído com um ou mais substituinte como definido.

**"ROR<sub>y</sub>"** refere-se a todos as isoformas codificadas pelo gene RORC que incluem ROR<sub>y</sub>1 e ROR<sub>y</sub>t.

**"Modulador RORy"** refere-se a um composto químico que inibe, quer directa quer indirectamente, a actividade do RORy. Moduladores RORy incluem antagonistas e agonistas inversos de RORy.

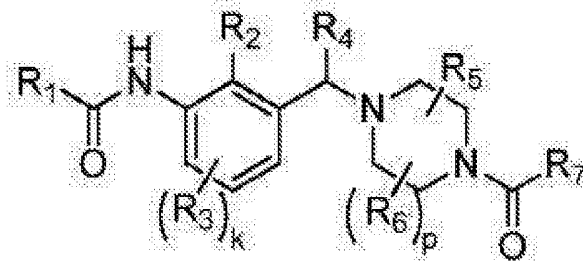
**"Farmaceuticamente aceitável"** refere-se aos compostos, materiais, composições, e formas de dosagem que são, dentro do âmbito do julgamento médico sólido, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão benefício/risco razoável.

**"Substituído"** em relação a um grupo indica que um ou mais átomos de hidrogénio ligados a um átomo membro que faz parte do grupo é substituído com um substituinte seleccionado do grupo de substituintes definidos. Deve ser entendido que o termo "substituído" inclui a disposição implícita de que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte e que a substituição resulte num composto estável (*i.e.* um que não sofre transformação espontânea tal como por rearranjo, ciclização, ou eliminação e que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a partir de um mistura reaccional). Quando se afirma que um grupo pode conter um ou mais substituinte, um ou mais (como apropriado) átomo membro dentro do grupo podem ser substituídos. Além disso, um único átomo membro dentro do

grupo pode ser substituído com mais do que um substituinte desde que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo.

### Compostos

A presente invenção fornece, num primeiro aspecto, um composto de Fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.



Fórmula I

em que:

R1 é:

- C1-C6 alquilo;
- metilo substituído com i) C3-C5 cicloalquilo; ii) fenoxi; ou iii) um fenilo e um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por metilo, halogéneo e metoxi;
- etilo substituído com i) fenilo, o referido fenilo é opcionalmente substituído com halogéneo ou metoxi, ou ii) heteroarilo;
- benzilo, em que o grupo fenilo do referido benzilo é opcionalmente substituído com halogéneo, metoxi ou SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

- C2 alcenilo opcionalmente substituído com um F e um fenilo;

- C3-C7 cicloalquilo, o referido cicloalquilo é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionado do grupo constituído por fenilo, metilo e F; ou o referido cicloalquilo é opcionalmente fundido com um anel fenilo;

- heterocicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois C1-C3 alquilo;

- heteroarilo opcionalmente substituído com um a dois substituintes seleccionado do grupo constituído por: C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi e CF<sub>3</sub>; e

- fenilo substituído com um a três substituintes seleccionado do grupo constituído por:

i) halogéneo;

ii) CN;

iii) C1-C3 alquilo opcionalmente substituído com um a três F;

iv) C1-C3 alcoxi;

v) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRaRb;

vi) C(O)CH<sub>3</sub>; e

vii) CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> é halogéneo ou C1-C3 alquilo;

R<sub>3</sub> é halogéneo ou metilo;

R<sub>4</sub> é H ou metilo;

R5 é C1-C3 alquilo;

R6 é C1-C3 alquilo;

R7 é seleccionado do grupo constituído por:

- C1-C7 alquilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo constituído por halogéneo, C3-C5 cicloalquilo e CF<sub>3</sub>;

- C3-C7 cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionado do grupo constituído por F, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, metilo e metoxi,

cada k é 0 ou 1; cada p é 0 ou 1; cada n é 0, 1 ou 2;

cada Ra é H ou C1-C3 alquilo; cada Rb é H ou C1-C3 alquilo.

Numa forma de realização do segundo aspecto, a invenção relaciona-se com os compostos de Fórmula I, em que R1 é heteroarilo substituído com C1-C3 alquilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R1 é piridinilo substituído com metilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R1 é pirimidinilo substituído com metilo.

Numa forma de realização, a invenção relaciona-se com os compostos de Fórmula I, em que R1 é fenilo substituído com um a dois substituintes seleccionado do grupo constituído por halogéneo, CN e C1-C3 alquilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R1 é fenilo substituído com CN, F ou Cl. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R1 é fenilo substituído com CN.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R2 é halogéneo ou C1-C3 alquilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R2 é metilo.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R3 é halogéneo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R3 é F. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R3 é Cl.

Numa forma de realização, esta invenção também se

relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $k$  é 1.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R4$  é H.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R5$  é metilo.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $p$  é 0.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R7$  é C3-C6 cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois F. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R7$  é ciclobutilo substituído com dois F. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R7$  é C3-C6 cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois metilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que  $R7$  é ciclobutilo substituído com metilo. Numa forma de realização, esta invenção também



se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R7 é ciclopentilo.

Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R7 é C1-C2 alquilo substituído com C3-C5 cicloalquilo. Numa forma de realização, esta invenção também se relaciona com compostos de qualquer uma das formas de realização anteriores, em que R7 é metilo substituído com ciclopropilo.

Numa forma de realização, a invenção relaciona-se com compostos de Fórmula (I), em que R1 é piridinilo substituído com metilo, R2 é metilo, R3 é Cl, k é 1, R4 é H, R5 é metilo, p é 0, R7 é i) metilo substituído com ciclopropilo, ii) ciclopentilo, ou iii) ciclobutilo substituído com metilo.

Numa outra forma de realização, a invenção relaciona-se com compostos de Fórmula (I), em que R1 é fenilo substituído com CN, R2 é metilo, R3 é F, k é 1, R4 é H, R5 é metilo, p é 0, R7 é ciclopentilo ou difluoro-ciclobutilo.

Ainda noutra forma de realização, a invenção relaciona-se com compostos de Fórmula (I), em que R1 é pirimidinilo substituído com metilo, R2 é metilo, R3 é Cl ou F, k é 1, R4 é H, R5 é metilo, p é 0, R7 é i) ciclopentilo ou ii) ciclobutilo substituído com metilo.

Numa forma de realização, o composto de Fórmula I é seleccionado de:

(S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (E20);

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E62);

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, (E175);

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184);

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E185);

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E186);

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E188);

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E189);

sal do ácido trifluoroacético de N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida, (E190);

sal do ácido trifluoroacético de N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida, (E191);

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (E192); e

sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-cianobenzamida, (E193).

Numa forma de realização, o composto de Fórmula I é (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184).

Numa forma de realização, o composto de Fórmula I é (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-benzamida (E66).

Os compostos de acordo com a Fórmula I podem conter um ou mais centros assimétricos (também referido como um centro quirais) e podem, assim, existir como enantiómeros individuais, diastereómeros, ou outras formas estereoisoméricas, ou como misturas destas. Centros quirais, tais como átomos de carbono quirais, podem também

estar presentes num substituinte tal como um grupo alquilo. Quando a estereoquímica de um centro quiral presente na Fórmula I, ou em qualquer estrutura química aqui ilustrada, não é especificada a estrutura pretende incluir todos os estereoisómeros individuais e todas as misturas destes. Assim, os compostos de acordo com a Fórmula I contendo um ou mais centros quirais podem ser utilizados como misturas racémicas, misturas enantiomericamente enriquecidas, ou como estereoisómeros individuais enantiomericamente puros.

Estereoisómeros individuais de um composto de acordo com a Fórmula I que contêm um ou mais centros assimétricos podem ser resolvidos por métodos conhecidos dos peritos na técnica. Por exemplo, tal resolução pode ser levada a cabo (1) pela formação de sais, complexos ou outros derivados diastereoisoméricos; (2) por reacção selectiva com um reagente estereoisómero específico, por exemplo por oxidação ou redução enzimática; ou (3) por cromatografia gás-líquido ou líquido num ambiente quiral, por exemplo, num suporte quiral tal como sílica com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. O técnico perito entenderá que quando o estereoisómero desejado é convertido numa outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, é necessário um passo adicional para libertar a forma desejada. Alternativamente, os estereoisómeros específicos podem ser sintetizados por síntese assimétrica utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente activos, ou por conversão de um enantiómero no outro por transformação assimétrica.

Os compostos de acordo com a Fórmula I podem também conter ligações duplas ou outros centros de assimetria geométrica. Quando a estereoquímica de um centro de assimetria geométrica presente na Fórmula I, ou em qualquer estrutura química aqui ilustrada, não é especificado, a estrutura pretende incluir o isómero geométrico trans (E), o isómero geométrico cis (Z), e todas as misturas destes. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas estão também incluídas na Fórmula I quer tais tautómeros existam em equilíbrio ou predominantemente numa forma.

Em algumas formas de realização, os compostos de acordo com a Fórmula I podem conter um grupo funcional ácido. Em algumas outras formas de realização, os compostos de acordo com a Fórmula I podem conter um grupo funcional básico. Assim, o técnico perito entenderá que sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a Fórmula I podem ser preparados. De facto, em algumas formas de realização da invenção, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a Fórmula I podem ser preferidos em relação à respectiva base livre ou ácido livre porque tais sais podem conferir uma maior estabilidade ou solubilidade à molécula facilitando assim a formulação numa forma de dosagem. Assim, a invenção é ainda dirigida à utilização de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a Fórmula I.

Como é aqui utilizado, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a actividade biológica desejada do composto em questão e exibem efeitos toxicológicos não desejados mínimos. Estes sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais do composto, ou fazendo reagir separadamente o composto purificado na sua forma de ácido livre ou de base livre com uma base ou ácido adequados, respectivamente.

Como é aqui utilizado, o termo "compostos da invenção" significa tanto os compostos de acordo com a Fórmula I como os sais farmacologicamente aceitáveis destes. O termo "um composto da invenção" também surge aqui e refere-se tanto a um composto de acordo com a Fórmula I como aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

A invenção também inclui várias formas deuteradas dos compostos de Fórmula (I). Cada átomo de hidrogénio disponível ligado a um átomo carbono pode ser independentemente substituído por um átomo de deutério. Um perito na técnica saberá como sintetizar formas deuteradas dos compostos de Fórmula (I). Materiais de partida deuterados comercialmente disponíveis podem ser utilizados na preparação de formas deuteradas dos compostos de Fórmula (I), ou podem ser sintetizados utilizando técnicas convencionais utilizando reagentes deuterados (e.g. deuteriureto de lítio alumínio).

Os compostos da invenção podem existir na forma sólida ou líquida. No estado sólido, os compostos da invenção podem existir na forma cristalina ou não cristalina, ou como uma mistura destes. Para os compostos da invenção que estão na forma cristalina, o técnico perito entenderá que solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados sendo as moléculas de solvente incorporadas na rede cristalina durante a cristalização. Os solvatos podem envolver solventes não aquosos tal como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, e acetato de etilo, ou podem envolver água como o solvente que é incorporado na rede cristalina. Solvatos em que água é o solvente que é incorporado na rede cristalina são tipicamente referidos como "hidratos." Hidratos incluem hidratos estequiométricos assim como composições contendo quantidades variáveis de água. A invenção inclui todos estes solvatos.

O técnico perito irá ainda compreender que alguns compostos da invenção que existem na forma cristalina, incluindo os vários solvatos destes, podem exibir polimorfismo (*i.e.* a capacidade de ocorrer em diferentes estruturas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas são tipicamente conhecidas como "polimorfos." A invenção inclui todos esses polimorfos. Os polimorfos têm a mesma composição química mas diferem no empacotamento, no arranjo geométrico, e outras propriedades descritivas do estado sólido cristalino. Os polimorfos, portanto, podem ter diferentes propriedades físicas tal como forma,

densidade, dureza, deformabilidade, estabilidade e propriedades de dissolução. Os polimorfos tipicamente apresentam diferentes pontos de fusão, espectro de IV, e Padrões de difracção de raios X de pó, que podem ser utilizados para identificação. O técnico perito entenderá que polimorfos diferentes podem ser produzidos, por exemplo, por alteração ou ajuste das condições reaccionais ou dos reagentes, utilizados na preparação do composto. Por exemplo, alterações na temperatura, pressão, ou solvente podem resultar em polimorfos. Além disso, um polimorfo pode espontaneamente converter-se noutro polimorfo em determinadas condições.

### **Preparação do Composto**

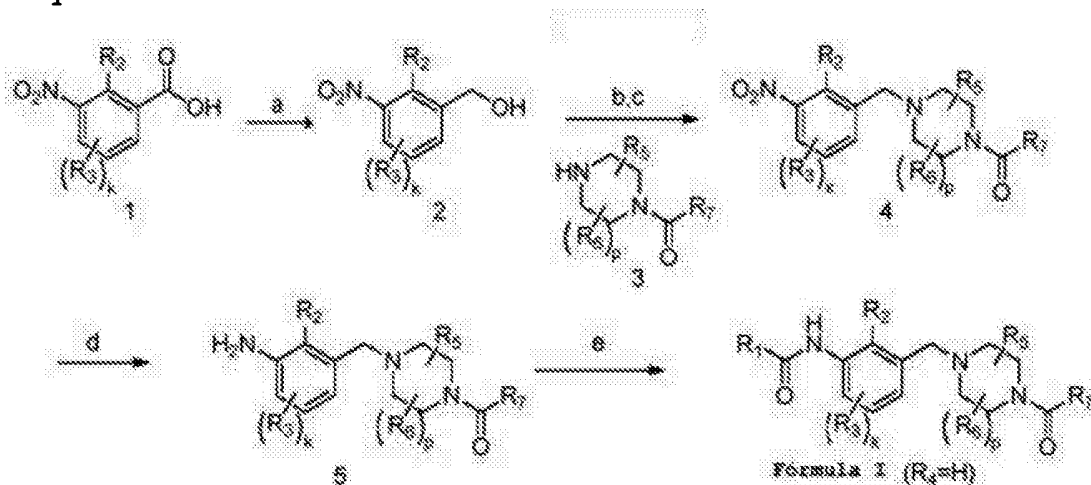
Os compostos de acordo com a Fórmula I podem ser preparados utilizando sínteses orgânicas convencionais. Vias de síntese adequadas são descritas abaixo no esquema de reacção geral que se segue.

O técnico perito entenderá que se um substituinte aqui descrito não é compatível com os métodos de síntese aqui descrito, os substituintes podem ser protegidos com um grupo protector adequado que é estável nas condições reaccionais. O grupo protector pode ser removido num ponto adequado na sequência reaccional para dar um intermediário desejado ou um composto alvo. Grupos protectores adequados e os métodos para proteger e desproteger diferentes substituintes utilizando tais grupos protectores adequados



são bem conhecidos dos peritos na técnica; exemplos destes podem ser encontrados em T. Greene e P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Em alguns casos, um substituinte pode ser especificamente seleccionado para ser reactivo nas condições reaccionais utilizadas. Nessas circunstâncias, as condições reaccionais convertem o substituinte seleccionado num outro substituinte que é ou útil como um composto intermediário ou é um substituinte desejado num composto alvo.

### Esquema 1



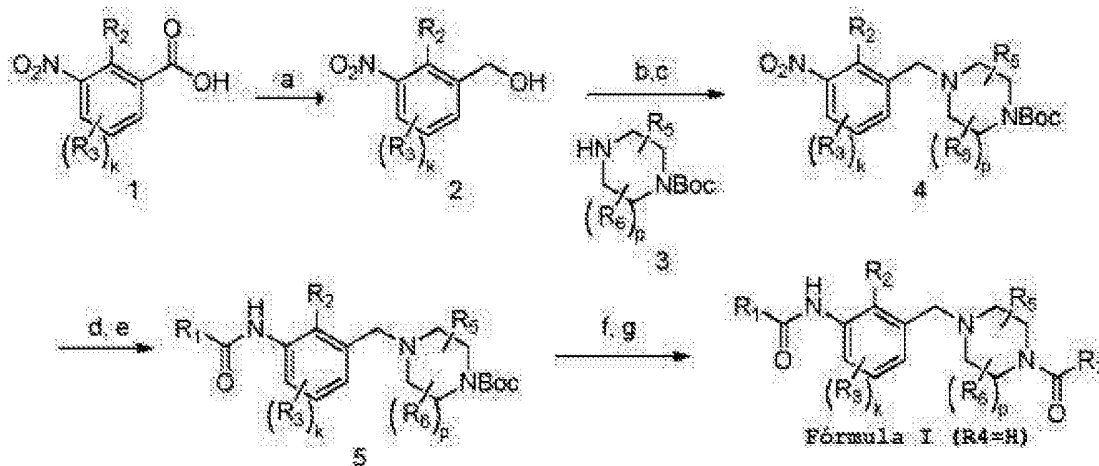
[Condições exemplificativas: a)  $BH_3 \cdot THF$ , THF,  $0^\circ C$ -t.a.; b) PCC,  $CH_2Cl_2$ ; c)  $NaBH(OAc)_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 3; d) Fe, HOAc,  $60^\circ C$ ; e)  $R_1CO_2H$ , HOBT, EDCI,  $CH_2Cl_2$ ].

O Esquema 1 representa um esquema de reacção geral para a preparação de compostos de Fórmula I quando  $R_4$  é H, e  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  são como definido acima. Os materiais de partida ou reagentes descritos são ou comercialmente disponíveis ou são preparados a partir de

materiais de partida comercialmente disponíveis utilizando métodos conhecidos dos peritos na técnicas.

Ácidos benzóicos 1 podem ser reduzidos por  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  para dar álcool benzílico 2. O álcool benzílico 2 pode também ser obtido por redução do éster benzóico correspondente por  $\text{NaBH}_4$ . O álcool 2 pode ser oxidado por PCC no aldeído correspondente seguido por aminação redutiva com 3 para dar o composto nitro 4. O composto nitro 4 pode ser reduzido na amina 5 que em seguida reage com vários ácidos para dar os compostos finais de Fórmula I.

### Esquema 2



[Condições exemplificativas: a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ -t.a.; b) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3; d) Pd/C, MeOH,  $\text{H}_2$ ; e)  $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$ , HOBT, EDCI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f) TFA, DCM; g)  $\text{R}_7\text{CO}_2\text{H}$ , HOBT, EDCI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ].

O esquema 2 representa outro esquema reaccional

para a preparação de compostos de Fórmula I quando R4 é H, e R1, R2, R3, R5, R6 e R7 são como definido acima. Os materiais de partida ou os reagentes descritos são ou comercialmente disponíveis ou são preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis utilizando métodos conhecidos dos peritos na técnicas.

Os ácidos benzóicos 1 podem ser reduzidos por  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  para dar o álcool benzílico 2. O álcool benzílico 2 pode também ser obtido por redução do éster benzóico correspondente por  $\text{NaBH}_4$ . O álcool 2 pode ser oxidado por PCC no aldeído correspondente seguido por aminação redutiva com 3 para dar o composto nitro 4. A redução do composto nitro 4 com Pd/C na presença de  $\text{H}_2$  originou a amina que pode reagir com vários ácidos para dar a amida 5. A protecção por Boc de 5 pode ser removida por tratamento com TFA e a amina resultante reage com vários ácidos para dar os compostos finais de Fórmula I.

## Exemplos

### Abreviaturas

conc.	concentrado
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIB	diacetato de iodobenzeno
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	cloridrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio
HOBT	hidroxibenzotriazole
LCMS	Cromatografia Líquida-Espectrometria de massa
MDAP	cromatografia líquida preparativa automatizada dirigida para a massa.
MS	espectrometria de massa
NBS	n-bromosuccinamida
NIS	N-iodosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
EP	éter de petróleo
PCC	clorocromato de piridínio
PG	grupo protector
TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
MP	material de partida
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano

### **Cromatografia**

A não ser no caso de indicação em contrário, toda a cromatografia foi levada a cabo utilizando colunas de sílica.

Condições de LCMS:

1) Condições acídicas:

Fase móvel: água contendo 0,05% TFA/acetonitrilo

Coluna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm 1,8m

Detecção: MS e detector de matriz de fotodíodo  
condutor (PDA)

2) Basic condições:

Fase móvel: 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> aquoso/acetonitrilo

Coluna: WatersXBridge C18 4,6 x 50 mm 3,5m;

Detecção: MS e detector de matriz de fotodíodo  
condutor (PDA)

Condições de MDAP:

1) Condições acídicas:

Instrumento: Waters Mass Directed Auto-  
purification System

Coluna: coluna Waters Sunfire Prep C18 (5 µm, 19  
x 50 mm)

Fase móvel: água contendo 0,05% TFA/acetonitrilo.

2) Condições básicas:

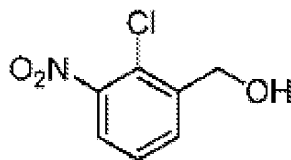
Instrumento: Mass Directed Auto-purification  
System

Coluna: coluna Xbridge Prep C18 (5 um, 19 x 50 mm) Fase móvel: água contendo amoníaco a 0,05%/ acetoneitrilo.

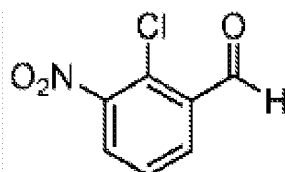
Nos procedimentos que se seguem, após cada material de partida, é habitualmente proporcionada uma referência a um intermediário. Isto é fornecido unicamente para auxiliar o perito químico. O material de partida pode não ter sido necessariamente preparado a partir do lote referido.

### Descrição 1

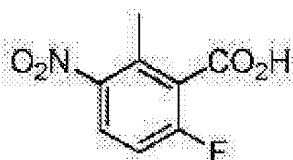
#### (2-cloro-3-nitrofenil)metanol (D1)



A uma solução de 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (1,509 g, 7 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  (1,589 g, 42,0 mmol) numa porção. A mistura foi refluxada durante 30 mins. Foi adicionado metanol (6 mL) à mistura gota a gota lentamente, e continuou-se a agitação de um dia para o outro. Adicionou-se água à mistura, e extraiu-se com AcOEt, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, em seguida foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para dar o composto em epígrafe (1 g). MS (ES):  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3$  requer 187, encontrado 188 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Descrição 2****2-cloro-3-nitrobenzaldeído (D2)**

A uma mistura de (2-cloro-3-nitrofenil)metanol (D1) (8,7 g) em DCM (300 mL) foi adicionado PCC (12,35 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto em epígrafe (6,9 g) como um sólido branco. MS (ES):  $C_7H_4ClNO_3$  requer 185, encontrado 186 (M+H+).

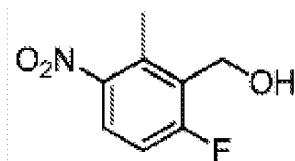
**Descrição 3****Ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzóico (D3)**

A uma solução de ácido nítrico (4,35 mL) em ácido sulfúrico conc. (10 mL) foi adicionada uma solução de ácido 2-fluoro-6-metilbenzóico (10g, 65 mmol) em ácido sulfúrico

conc. (40 mL) a  $-15^{\circ}\text{C}$ , e a mistura foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 mins. A mistura reaccional foi despejada para água gelada e a mistura foi extraída com acetato de etilo (100 mL x 2). Os orgânicos combinados foram secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrados e concentrados em vácuo para dar o composto em epígrafe (13,44 g) como um sólido amarelo claro. MS (ES):  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_4$  requer 199; não foi determinada massa.

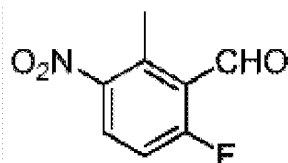
#### Descrição 4

##### (6-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D4)

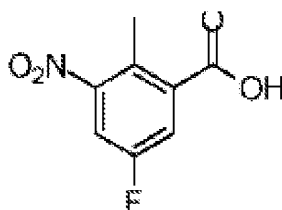


A uma solução de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzóico (D3) (12,936 g, 65 mmol) em THF (200 mL) foi adicionado  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M, 97 mL, 97 mmol) gota a gota a  $0^{\circ}\text{C}$  ao longo de 10 mins. A mistura reaccional foi aquecida  $60^{\circ}\text{C}$  durante 4h. A mistura reaccional foi arrefecida a  $0^{\circ}\text{C}$ , e tratada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL). A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (100 mL x 2). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe bruto (10,951 g) como um sólido amarelo. MS (ES):  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3$  requer 185; encontrado 186 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



**Descrição 5****6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D5)**

À solução de (6-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)-metanol (D4) (13,293 g, 71,8 mmol) em DCM (200 mL) foi adicionado clorocromato de piridínio (18,57 g, 86 mmol) em porções. Em seguida a mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. À mistura foi adicionado água (100 mL), a fase orgânica foi separada e a aquosa foi extraída outra vez com DCM (100 mL). Os orgânicos combinados foram secos e concentrados para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, eluindo com éter de petróleo:EtOAc =10:1) para dar o composto em epígrafe (10 g) como um sólido amarelo claro.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 10,54 (1H, s), 8,01 (1H, q), 7,20 (1H, t), 2,73 (3H, s).

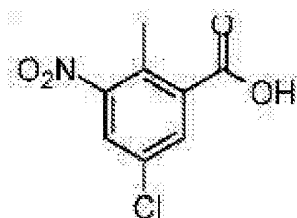
**Descrição 6****Ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzóico (D6)**

Foi adicionado ácido 5-fluoro-2-metilbenzóico (20

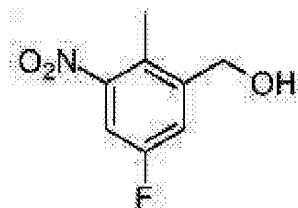
g) em porções a ácido sulfúrico conc. (98%, 80 mL) gelado, a mistura foi agitada a 0°C até todo o sólido se dissolver, e em seguida a mistura de ácido nítrico (65%, 6 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 12 mL) foi adicionada em porções, a mistura foi aquecida gradualmente até à TA e agitada à TA durante 6h. A mistura foi despejada para gelo (500 mL), o sólido resultante foi recolhido e lavado com água (100 mL), dissolvido de novo em acetato de etilo (200 mL) e lavado com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe (11 g) como um sólido castanho. MS (ES): C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>4</sub> requer 199; encontrado 197,9 (M-H<sup>+</sup>).

### Descrição 7

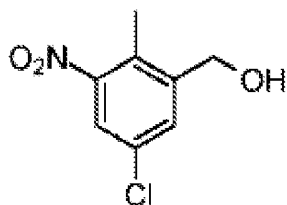
#### **Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzóico (D7)**



Foi adicionado ácido 5-cloro-2-metilbenzóico (8,5 g) em porções a ácido sulfúrico conc. gelado (98%, 150 mL) e a mistura foi agitada a 0°C até todo o sólido se dissolver. Foi adicionado ácido nítrico (65%, 17,1 mL) em porções e a mistura foi aquecida gradualmente até à TA e agitada à TA durante 5h. A mistura foi despejada para gelo (500 mL), o sólido resultante foi recolhido e lavado com água (100 mL) para dar o composto em epígrafe (10,7 g).  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 2,47 (3H, s), 8,01 (1H, s), 8,17 (1H, s).

**Descrição 8****(5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D8)**

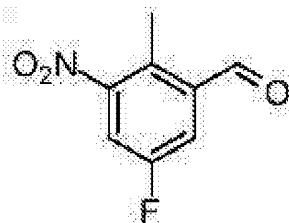
Uma mistura de ácido de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzóico (D6) (11 g) e  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1N, 72 mL) foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  durante 2h. Foi adicionado MeOH (20 mL) lentamente à mistura para parar a reacção, em seguida foi concentrada em vácuo para remover os solventes. O resíduo foi dissolvido em DCM (50 mL) e lavado com solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 mL x2) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL x2). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (9 g) como um sólido amarelo. MS (ES):  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3$  requer 185; não foi determinada massa.

**Descrição 9****(5-cloro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D9)**

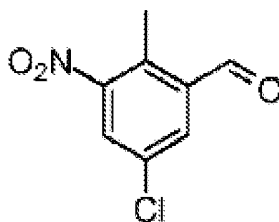
A uma mistura de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzóico (D7) (10,7 g) em THF (60 mL) foi adicionado  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1N, 99 mL) em porções a 0°C. A mistura foi aquecida gradualmente até à TA e agitada à TA durante 5h. Foi adicionado MeOH (50 mL) lentamente à mistura para parar a reacção, em seguida foi concentrada em vácuo para remover os solventes e para dar o composto em epígrafe (8,5 g).  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 2,33 (3H, s), 4,73 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, s).

### Descrição 10

#### 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D10)



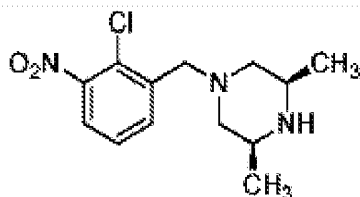
A uma mistura de (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D8) (9 g) em DCM (100 mL) foi adicionado PCC (14 g) em porções. A mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. O solvente foi removido em vácuo para dar um bruto produto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20) para dar o composto em epígrafe (5 g) como um sólido amarelo pálido. MS (ES):  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_3$  requer 185; não foi determinada massa.

Descrição 11**5-cloro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D11)**

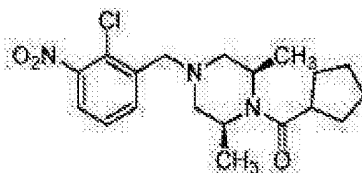
A uma mistura de (5-cloro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D9) (8,5 g) em DCM (150 mL) foi adicionado PCC (10,9 g) em porções a 0°C, a mistura foi aquecida gradualmente até à TA e agitada à TA de um dia para o outro. O solvente foi removido em vácuo para dar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/éter de petróleo=1:20) para dar o composto em epígrafe (4,8 g).  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 2,74 (3H, s), 7,96 (1H, d), 8,01 (1H, d), 10,34 (1H, s).

As **Descrições 12 e 13** foram preparadas utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a **D10**.

<b>D12</b>		MS (ES): C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> requer 218 encontrado 219 (M+H <sup>+</sup> ).
<b>D13</b>		MS (ES): C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> FNO <sub>3</sub> requer 202 encontrado 203 (M+H <sup>+</sup> ).

**Descrição 14****(3R,5S)-1-(2-cloro-3-nitrobenzil)-3,5-dimetilpiperazina  
(D14)**

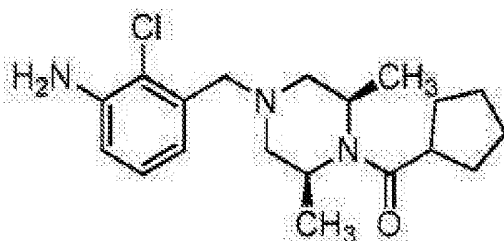
A uma mistura de (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (4g, 35 mmol) e 2-cloro-3-nitrobenzaldeído (D2) (6,50 g, 35 mmol) em DCM (150 mL) a 0°C foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (14,85 g, 70,1 mmol) em porções, e em seguida foi agitado à TA de um dia para o outro. A mistura foi lavada com água (50 mL x2) e em seguida solução sat. de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar o produto bruto como um sólido amarelo claro, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, eluindo com éter de petróleo:EtOAc:DCM=1:1:1) para dar o composto em epígrafe (8,6 g). MS (ES): C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requer 283, encontrado 284 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 15****((2R,6S)-4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D15)**

A uma mistura de (3R,SS)-1-(2-cloro-3-nitrobenzil)-3,5-dimetilpiperazina (D14) (8,6 g) e Et<sub>3</sub>N (12,67 mL) em DCM (150 mL) foi adicionado cloreto de ciclopentanocarbonilo (4,82 g), em seguida foi agitado a 5°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com água (50 mL x3) e em seguida solução sat. de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe (11,5 g) como um óleo amarelo claro, MS (ES): C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requer 379; encontrado 380 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 16

**((2R,6S)-4-(3-amino-2-clorobenzil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D16)**



A mistura de ((2R,6S)-4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D15) (9 g), formato de amônio (8,60 g) e zinco (4,46 g) em metanol (75 mL) e água (75 mL) foi aquecida a 80°C durante 2h. O sólido foi separado por filtração e o filtrado foi extraído com DCM (100 mL x3). Os orgânicos combinados foram lavados com solução sat. de NaCl (50 mL, x2), secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna para dar o composto em epígrafe (5,3 g) como um sólido branco.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 1,33 (d, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,75 (m, 6H), 2,22 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,92 (d, 1 H), 7,06 (m, 1H). MS (ES): C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O requer 349; encontrado 350 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 17

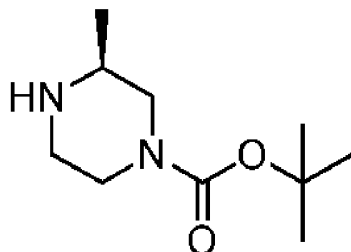
#### **(R)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D17)**

A uma solução de (S)-2-metilpiperazina (500 mg, 4,99 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (1010 mg, 9,98 mmol) e (Boc)<sub>2</sub>O (1198 mg, 5,49 mmol) em DCM (3 mL) gota a gota. A mistura foi agitada a 0°C durante 2h. Foram adicionados DCM (10 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL) e NaHSO<sub>4</sub> 30% (10 mL) à mistura reaccional. A mistura reaccional foi agitada durante 10min, e à fase aquosa foi adicionada solução sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até ser obtido um pH 8, após o que a mistura foi extraída com isopropilo álcool:clorofórmio = 1:3 (20 mL x5). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl sat. (5 mL x 1), secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar o composto em epígrafe (562 mg) como um óleo amarelo claro. MS (ES): C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requer 200, encontrado 201 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 18

#### **(S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D18)**

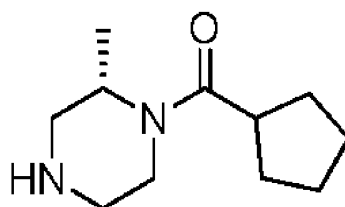




A uma solução de (S)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D17) (15 g, 74,9 mmol) e trietilamina (31,3 mL, 225 mmol) em DCM (300 mL) agitada à temperatura ambiente sob azoto foi adicionado cloreto de ciclopentanocarbonilo (12,91 g, 97 mmol) gota a gota. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada para dar o composto em epígrafe (24 g) como um óleo amarelo. MS (ES):  $C_{16}H_{28}N_2O_3$  requer 296, encontrado 297 (M+H+).

### Descrição 19

#### **(S)-ciclopentilo(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19)**

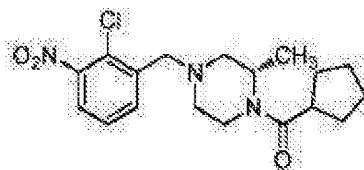


A uma solução de (S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D18) (24 g, 81 mmol) em DCM (300 mL) agitada à TA foi adicionado TFA

(31,2 mL, 405 mmol) lentamente. A mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura reaccional foi evaporada. Foi adicionada solução sat. de  $\text{KHCO}_3$  (100 mL) e extraiu-se com EtOAc (50 mL x3). A fase orgânica foi evaporada para dar o composto em epígrafe (15 g) como um óleo amarelo. MS (ES):  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  requer 196, encontrado 197 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Descrição 20

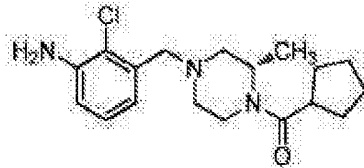
**(S) - (4 - (2-cloro-3-nitrobenzil) -2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D20)**



A uma solução em agitação de 2-cloro-3-nitrobenzaldeído (D2) (10 g, 53,9 mmol) e (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (12,69 g, 64,7 mmol) em DCM (200 mL) à TA sob azoto foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (14,85 g, 70,1 mmol) em porções. A mistura reaccional foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi concentrada para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, eluição com acetato de etilo:éter de petróleo=1:3) para obter o composto em epígrafe (5 g) como um óleo amarelo. MS (ES):  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$  requer 365, encontrado 366 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Descrição 21**

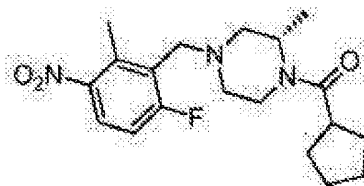
**(S)-(4-(3-amino-2-clorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D21)**



A uma solução de (S)-(4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D20) (5,0 g, 13,67 mmol) e formato de amônio (6,89 g, 109 mmol) em metanol (50 mL) e água (50 mL) sob atmosfera de azoto à TA foi adicionado zinco (3,57 g, 54,7 mmol) numa porção. A solução foi agitada a 80°C durante 2h. A mistura reaccional foi arrefecida à TA e separada por filtrada. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (100 mL) e lavado com NaCl saturado (100 mL) para remover o formato de amônio. A fase orgânica foi evaporada para dar o composto em epígrafe (4,0 g) como um castanho óleo. MS (ES): C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O requer 335, encontrado 336 (M+H<sup>+</sup>).

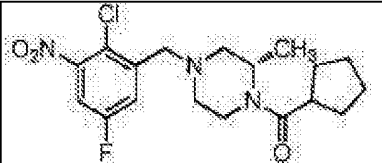
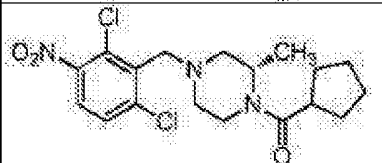
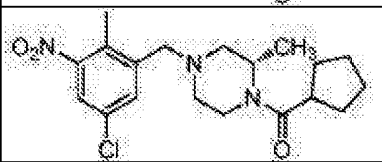
**Descrição 22**

**(S)-ciclopentilo(4-(6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D22)**



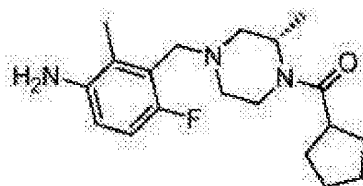
Uma mistura de 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D5) (2 g) e (S)-ciclopentilo(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (2,358 g) em DCM (30 mL) com várias gotas de ácido acético foi agitada à TA durante 1h. Em seguida foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (6,94 g) e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. A reacção foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e em seguida extraiu-se com DCM. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e em seguida concentrada para dar o composto em epígrafe (3,6 g). MS (ES): C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requer 363; encontrado 364 (M+H<sup>+</sup>).

As **Descrições 23-25 (D23-D25)** foram preparadas utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a D22.

D23		MS (ES): C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> requer 383 encontrado 384 (M+H <sup>+</sup> )
D24		MS (ES): C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> requer 399 encontrado 400 (M+H <sup>+</sup> )
D25		MS (ES): C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> requer 380 encontrado 381 (M+H <sup>+</sup> )

### Descrição 26

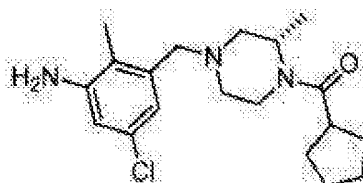
(S) - (4 - (3-amino-6-fluoro-2-metilbenzil) -2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D26)



Uma mistura de (S)-ciclopentilo(4-(6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D22) (2,1 g) e Pd/C (0,061 g) em Etanol (30 mL) foi agitada de um dia para o outro sob um balão de hidrogénio. O Pd/C foi separado por filtração e o filtrado concentrado para dar o composto em epígrafe (1,5 g), que foi utilizado directamente no passo seguinte sem mais purificação. MS (ES):  $C_{19}H_{28}FN_3O$  requer 333; encontrado 334 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 27

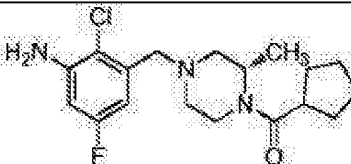
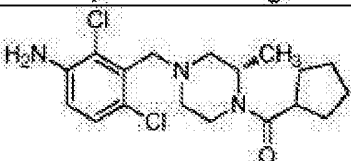
**(S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D27)**



A uma solução de (S)-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D25) (2,4 g, 6,32 mmol) em ácido acético (40 mL) foi adicionado ferro (3,53 g, 63,2 mmol) em porções sob agitação vigorosa. Após a adição, a mistura resultante foi agitada durante mais 4 h. O sólido foi separado por

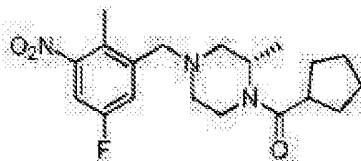
filtração e o bolo de filtração foi lavado três tempos com EA. O filtrado foi recolhido e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, "giltered" e o solvente foi removido para dar o composto em epígrafe (1,8 g). MS (ES): C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O requer 349; encontrado 350 (M+H<sup>+</sup>).

As **Descrições 28 e 29** foram preparadas utilizando um semelhante procedimento ao descrito para **D27**.

<b>D28</b>		MS (ES): C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O requer 353; encontrado 354 (M+H <sup>+</sup> )
<b>D29</b>		MS (ES): C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O requer 369; encontrado 370 (M+H <sup>+</sup> )

### Descrição 30

**(S)-ciclopentilo(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D30)**

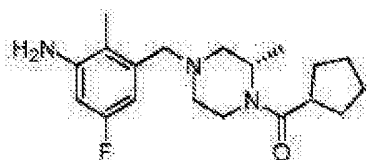


Uma mistura de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D10) (4,4 g) e (S)-ciclopentilo(2-metilpiperazin-1-

il)metanona (D19) (4,6 g) em DCM anidro (50 mL) foi agitada à TA durante 10 min. Foi adicionado  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (4,9 g) em porções e a mistura reaccional foi agitada a 20°C de um dia para o outro. Após a reacção estar completa, foi adicionado MeOH gota a gota para parar a reacção. Quando parou a formação de, os solventes foram removidos em vácuo para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/éter de petróleo=1:100) para dar o composto em epígrafe (7 g) como um óleo amarelo. MS (ES):  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$  requer 363; encontrado 364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Descrição 31

**(S) - (4 - (3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil) -2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D31)**

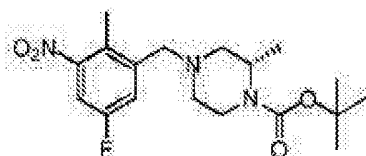


Uma mistura de (S)-ciclopentilo(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D30) (7 g),  $\text{HCOONH}_4$  (1,8 g) e zinco (1,439 g, 22,01 mmol) em metanol (60 mL) e água (60 mL) foi agitada a 80°C durante 4h. Após a reacção estar completa, o solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi extraído com acetato de etilo (50 mL x4). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), secos sobre

sulfato de sódio anidro e concentrados para dar o composto em epígrafe (5,1 g) como um óleo amarelo pálido. MS (ES):  $C_{19}H_{28}FN_3O$  requer 333; encontrado 334 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 32

**(S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D29)**

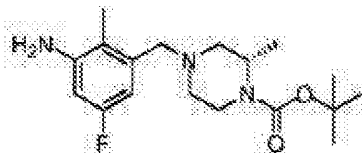


A uma solução de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzal-deído (D10) (10 g, 54,6 mmol) e (S)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (12,03g, 60,1 mmol) em DCM (120 mL) foram adicionadas gotas de ácido acético (3,28 g, 54,6 mmol) e a mistura foi agitada à TA durante uma hora. Foi adicionado triacetoxihidrobórato de sódio (23,15 g, 109 mmol) à mistura num banho gelado e a mistura foi agitada à TA de um dia para o outro e tratada com solução sat. de  $NaHCO_3$ . A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e o filtrado evaporado em vácuo para dar o composto em epígrafe (22,17 g) como um xarope. MS (ES):  $C_{18}H_{26}FN_3O_4$  requer 367; encontrado 368 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 33

**(S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D33)**

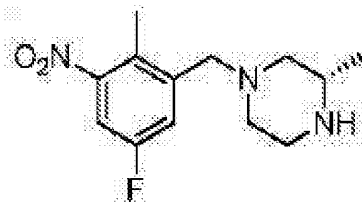




A uma solução de (S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D32) (5 g, 13,61 mmol) em etanol (65 mL) foi adicionado paládio (0,145 g, 1,361 mmol) sob H<sub>2</sub> e a mistura foi agitada à TA durante 24 h. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado em vácuo para dar o composto em epígrafe (4,5 g). MS (ES): C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requer 337; encontrado 338 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 34

#### **(S)-1-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (D34)**



A uma solução de (S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D32) (4 g, 10,89 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado cloreto de hidrogénio/MeOH (27,2 mL, 109 mmol). A mistura foi desarejada e reagiu sob azoto à TA durante 12 h. A mistura foi conc. para dar o composto em epígrafe (3,1 g). MS (ES): C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requer 267; encontrado 268 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 35**

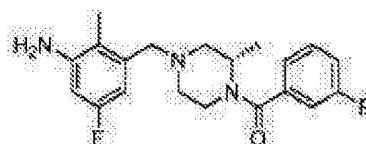
**(S)-(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona (D35)**



A uma solução de (S)-1-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (D34) (1,7g, 6,36 mmol) e trietilamina (0,886 mL, 6,36 mmol) em DCM (50 mL) agitada sob azoto à TA foi adicionado cloreto de 3-fluorobenzoílo (1,109 g, 7 mmol) gota a gota e a mistura reaccional foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura reaccional foi fraccionada entre acetato de etilo e solução saturada de cloreto de sódio e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, evaporada em vácuo e purificada por cromatografia em coluna para dar o composto em epígrafe (2,4 g). MS (ES):  $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$  requer 389, encontrado 390 ( $M+H^+$ ).

**Descrição 36**

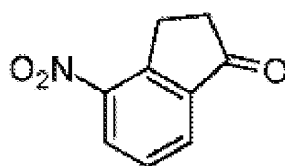
**(S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona (D36)**



A mistura de (S)-(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)-metanona (D35) (2,4 g, 6,16 mmol) e Pd-C (0,066 g, 0,616 mmol) em metanol (40 mL) sob hidrogénio foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura reaccional foi evaporada em vácuo para dar o composto em epígrafe (2 g). MS (ES):  $C_{20}H_{23}F_2N_3O$  requer 359, encontrado 360 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 37

#### **4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (D37)**

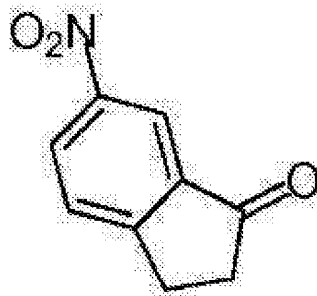


A uma solução de 2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (3,96 g, 30 mmol) em ácido sulfúrico conc. (25 mL, 469 mmol) agitada ao ar a 0°C foi adicionado nitrato de potássio (3,06 g, 30,3 mmol) em várias porções ao longo de 15 mins e a mistura reaccional foi agitada durante 1 h a esta temperatura. Após a reacção estar completa, a mistura foi despejada para água gelada, e extraiu-se com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com água e saturado  $NaHCO_3$ , seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, eluente: AcOEt/Pet 0~25%, v/v) para dar o composto em

epígrafe. MS (ES):  $C_9H_7NO_3$  requer 177, encontrado 178 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 38

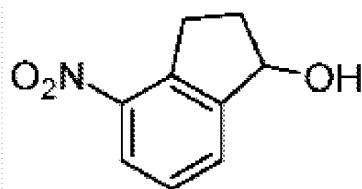
#### 6-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (D38)



O composto em epígrafe foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para D37 MS (ES):  $C_9H_7NO_3$  requer 177, encontrado 178 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 39

#### 4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (D39)

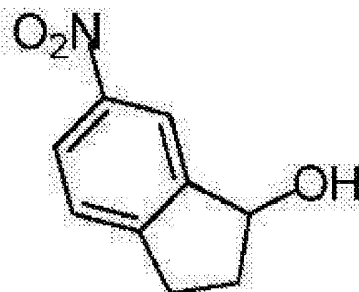


À solução de 4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (D37) (0,4 g, 2,258 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,171 g, 4,52 mmol) e a mistura foi agitada à TA durante 2 h. A mistura foi tratada com  $NH_4Cl$

aquoso, extraiu-se com acetato de etilo (50 mL x2) e a fase orgânica foi concentrada para dar o composto em epígrafe (0,4 g). MS (ES):  $C_9H_9NO_3$  179,2 encontrado 162 (M-OH).

#### Descrição 40

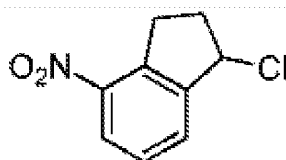
##### **6-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (D40)**



O composto em epígrafe foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para D36 MS (ES):  $C_9H_9NO_3$  requer 179 encontrado 162 (M-OH).

#### Descrição 41

##### **1-cloro-4-nitro-2,3-di-hidro-1H-indeno (D41)**

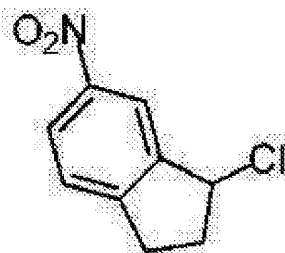


A uma solução gelada de 4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (D39) (0,4 g, 2,232 mmol) em tolueno (10 mL), foi adicionado  $SOCl_2$  (0,244 mL, 3,35 mmol) gota a gota e a mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 min

seguido por aquecimento a 55°C durante 1 h. A mistura reaccional foi tratada com água (50 mL), extraída com acetato de etilo (50 mL x2), lavada e seca. A fase orgânica foi concentrada para dar o composto em epígrafe (0,45 g). MS (ES): C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> requer 197, encontrado 198 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 42

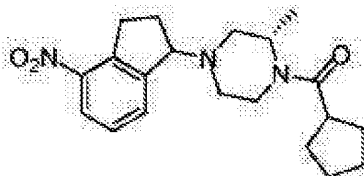
#### 1-cloro-6-nitro-2,3-di-hidro-1H-indeno (D42)



O composto em epígrafe foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para D41, MS (ES): C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> requer 197 encontrado 198 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 43

#### Ciclopentilo((2S)-2-metil-4-(4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D43)

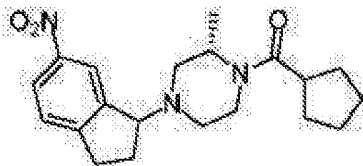


Uma mistura de 1-cloro-4-nitro-2,3-di-hidro-1H-indeno (D41) (0,45 g, 1,822 mmol), (S)-ciclopentilo(2-

metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (0,715 g, 3,64 mmol) e DIPEA (0,795 mL, 4,55 mmol) em Acetonitrilo (10 mL) foi aquecida até 80°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo purificado com cromatografia em coluna (condição acídica) para dar o composto em epígrafe (0,4 g). MS (ES):  $C_{20}H_{27}N_3O_3$  requer 357, encontrado 358 ( $M+H^+$ ).

#### Descrição 44

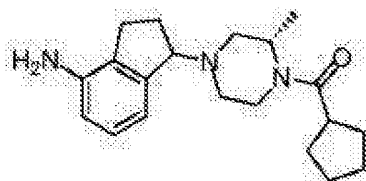
**Ciclopentilo((2S)-2-metil-4-(6-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D44)**



O composto em epígrafe foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para D43, MS (ES):  $C_{20}H_{27}N_3O_3$  requer 357, encontrado 358 ( $M+H^+$ ).

#### Descrição 45

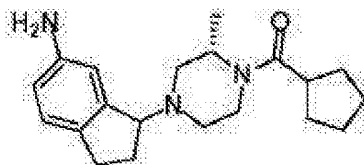
**((2S)-4-(4-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil) metanona (D45)**



Uma mistura de ciclopentilo ((2S)-2-metil-4-(4-nitro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D43) (0,4 g, 1,119 mmol) e níquel (0,066 g, 1,119 mmol) em etanol (20 mL), foi agitada sob um balão de hidrogénio à TA durante 4 h. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe (0,35 g). MS (ESI)  $C_{20}H_{29}N_3O$  requer: 327, encontrado 328 (M+H<sup>+</sup>).

#### Descrição 46

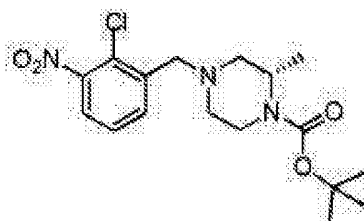
((2S)-4-(6-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D46)



O composto em epígrafe foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para D45, MS (ESI)  $C_{20}H_{29}N_3O$  requer: 327, encontrado 328 (M+H<sup>+</sup>).

#### Descrição 47

(S)-4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D47)

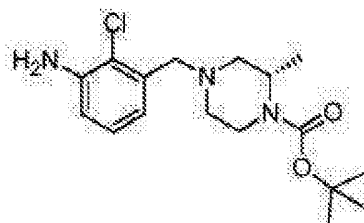




Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (6,85g, 32,3 mmol) a uma mistura de 2-cloro-3-nitrobenzaldeído (D2) (3 g, 16,17 mmol), (S)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (3,40g, 16,98 mmol) e AcOH (0,463 mL, 8,08 mmol) em DCM (300 mL) à TA e foi agitada durante 2 h. O LCMS confirmou que a reacção estava completa e foi cuidadosamente adicionada à mistura reaccional uma solução aquosa sat. NaHCO<sub>3</sub> com agitação até o pH atingir aproximadamente 8 (nota: libertação de gás). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (10% EA em EP) para dar o composto em epígrafe (5 g) como um castanho óleo. MS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requer: 369, encontrado 370 (M+H<sup>+</sup>).

#### Descrição 48

**(S)-4-(3-amino-2-clorobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D48)**

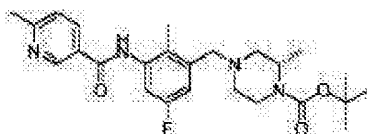


Foi adicionada Pd/C (0,144g, 1,352 mmol) a uma mistura de (S)-4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-

1-carboxilato de terc-butilo (D47) (5g, 13,52 mmol) em etanol (50 mL) à TA e a reacção foi agitada sob hidrogénio de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe (4,5 g) como um óleo castanho. MS (ESI)  $C_{17}H_{26}ClN_3O_2$  requer: 339, encontrado 340 (M+H<sup>+</sup>).

#### Descrição 49

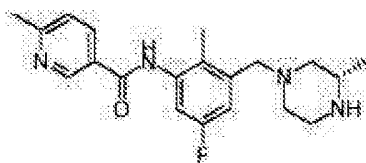
**(S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D49)**



Dicloreto de oxalilo (1,505 mL, 17,78 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 6-metilnicotínico (1,301g, 9,48 mmol) e DMF cat. (0,043g, 0,593 mmol) em DCM (15 mL) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 1h. A mistura foi concentrada para dar o cloreto ácido que foi adicionado a uma solução de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D33) (2 g, 5,93 mmol) e piridina (2 mL) em DCM (10 mL). A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro e a mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (3,18 g) como um sólido branco. MS (ES):  $C_{25}H_{33}FN_4O_3$  requer 456; encontrado 457 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 50**

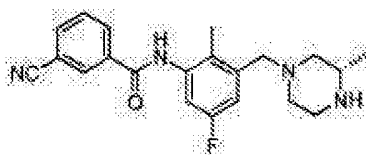
**(S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-fenil)-6-metilnicotinamida (D50)**



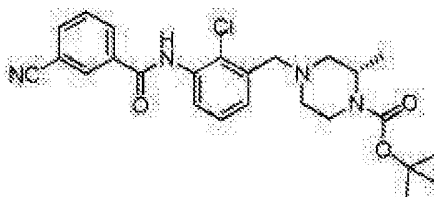
A uma solução de (S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D49) (3,18 g, 6,97 mmol) em metanol (4 mL) e DCM (30 mL), foi adicionado acético 2,2,2-trifluoroácido (20 mL, 269 mmol) e a reacção foi agitada a 40°C de um dia para o outro. A reacção foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> sólido. Após filtração, o resíduo foi lavado com EA, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH:DCM=1:20) para dar o composto em epígrafe (1,4 g). MS (ES): C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O requer 356; encontrado 357 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 51**

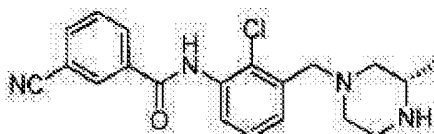
**(S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (D51)**



À solução de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo D33 (3,2 g, 9,48 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada a solução de cloreto de 3-cianobenzoílo (1,727 g, 10,43 mmol) em DCM (20 mL) gota a gota à TA com agitação seguido pela adição gota a gota de DIPEA (4,97 mL, 28,5 mmol). A mistura reaccional resultante foi agitada durante mais 2 h. A mistura reaccional foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica foi separada e em seguida o solvente foi evaporado em vácuo para dar (S)-4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g). MS (ESI)  $C_{26}H_{31}FN_4O_3$ , requer: 466, encontrado 467 (M+H<sup>+</sup>). A uma solução de (S)-4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (4,2g, 9 mmol) em DCM (60 mL) foi adicionado TFA (20,81 mL, 270 mmol) à TA com agitação. A mistura resultante reaccional foi aquecida de um dia para o outro ao refluxo a 50°C. A reacção foi arrefecida à TA e tratada com solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ajustando cuidadosamente o pH à volta de 10. A fase aquosa foi separada e extraída cinco vezes com THF/acetato de etilo. Todas as fases orgânicas foram combinadas e concentradas em vácuo até um volume de aproximadamente 100 mL por evaporador rotativo, a mistura foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o filtrado concentrado para dar o composto em epígrafe (2,8 g). MS (ESI)  $C_{21}H_{23}FN_4O$  requer: 366, encontrado 367 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 52****(S)-4-(2-cloro-3-(3-cianobenzamido)benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D52)**

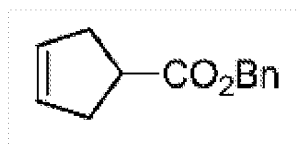
Foi adicionado cloreto de 3-cianobenzoílo (1,267g, 7,65 mmol) a uma mistura de (S)-4-(3-amino-2-clorobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D48) (2g, 5,88 mmol) e piridina (0,952 mL, 11,77 mmol) em DCM (20 mL) a 0°C. A mistura reaccional foi aquecida até à TA e agitada de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado concentrado para dar um resíduo que foi purificado utilizando cromatografia em coluna (17% EA em EP) para dar o composto em epígrafe (0,8 g) como um óleo castanho. MS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requer: 468, encontrado 469 (M+H<sup>+</sup>).

**Descrição 53****(S)-N-(2-cloro-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (D53)**

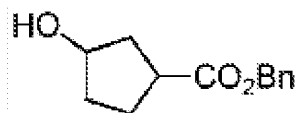
Foi adicionado TFA (3,94 mL, 51,2 mmol) a uma mistura de (S)-4-(2-cloro-3-(3-cianobenzamido)benzil)2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D52) (2,4 g, 5,12 mmol) em DCM (8 mL) à TA e foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (40% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe (1,8 g) como um sólido castanho. MS (ESI)  $C_{20}H_{21}ClN_4O$  requer: 368, encontrado 369 ( $M+H^+$ ).

#### Descrição 54

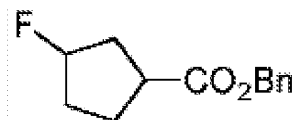
#### **Ciclopent-3-enocarboxilato de benzilo (D54)**



A uma solução gelada de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (2 g, 17,84 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,642 g, 26,8 mmol) e agitou-se durante 30 mins, foi adicionado bromometilo benzeno (4,58 g, 26,8 mmol) gota a gota e deixou-se a mistura aquecer até à TA e a agitação continuou durante 14h. A mistura foi diluída com água, extraída com EtOAc, seca e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia para dar o composto em epígrafe (1,8 g) como um óleo incolor. MS (ES):  $C_{13}H_{14}O_2$  requer 202; encontrado 203 ( $M+H^+$ ).

**Descrição 55****3-Hidroxiciclopentanocarboxilato de benzilo (D55)**

A uma solução de ciclopent-3-enocarboxilato de benzilo (D54) (1200 mg, 5,93 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (6,53 mL, 6,53 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  e a solução foi agitada durante 30 mins. Foi adicionado tetra-hidrato de 1,2,3-dioxaborirano-3-olato de sódio (3652 mg, 23,73 mmol) em água e agitou-se durante 1h. A mistura foi diluída com água, extraída com EtOAc, seca e concentrada para dar o resíduo que foi purificado por cromatografia para dar o composto em epígrafe (1000 mg) como um óleo incolor. MS (ES):  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$  requer 220; encontrado 221 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

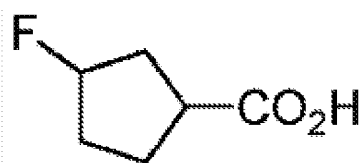
**Descrição 56****3-fluorociclopentanocarboxilato de benzilo (D56)**

A uma solução de 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de benzilo (D55) (1 g, 4,54 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado DAST (1,464 g, 9,08 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , após 6 h, a mistura foi diluída com água gelada, extraída com EtOAc (20 mL x 2), seca, concentrada para dar o composto em epígrafe

D56 (800 m g) como um óleo incolor. MS (ES):  $C_{13}H_{15}FO_3$  requer 222; encontrado 223 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 57

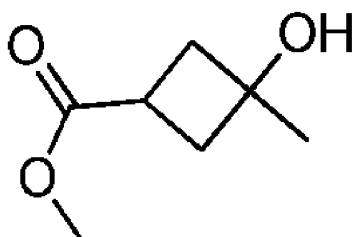
#### Ácido 3-fluorociclopentanocarboxílico (D57)



A uma solução de 3-fluorociclopentanocarboxilato de benzilo (D56) (500 mg, 2,250 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionada Pd/C (120 mg, 0,112 mmol) e a mistura foi agitada durante 5h sob hidrogénio (30psi) à ta. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe (187 m g) como um óleo amarelo.  $\delta H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 1,62-1,75 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 5H), 2,869 (s, 1H), 5,06-5,21 (m, 1H), 6,30-6,31 (s, 1H).  $\delta F$  (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -170,039, MS (ES):  $C_6H_9FO_2$  requer 132,1; encontrado 113,1 (M-F).

### Descrição 58

#### 3-Hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo (D58)

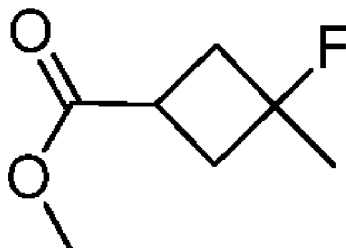




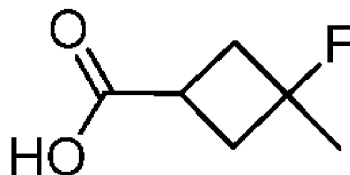
A uma solução em agitação de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (1,28 g, 9,99 mmol) em THF (20 mL) agitada sob azoto a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi lentamente adicionado brometo de metilmagnésio (1,430 g, 11,99 mmol). Após se completar a adição, o banho frio foi removido, e a mistura reaccional foi aquecida até à TA ao longo de 1h. Foi adicionado sulfato de sódio aquoso saturado e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e evaporadas em vácuo para dar o composto em epígrafe (1,2 g).

### Descrição 59

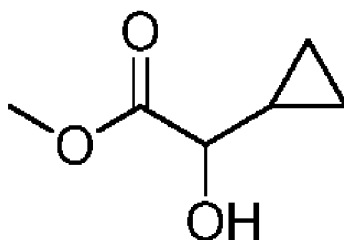
#### **3-Fluoro-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo (D59)**



A uma solução de 3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo (D58) (1 g, 6,94 mmol) em DCM (20 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionado DAST (1,833 mL, 13,87 mmol) gota a gota ao longo de 5 min. e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12h. Adicionou-se água e a fase aquosa foi extraída. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (700 mg).

Descrição 60**3-Fluoro-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo (D60)**

A uma solução de metilo 3-fluoro-3-metilciclobutanocarboxilato de (D59) (700 mg, 4,79 mmol) em THF (4 mL), metanol (1 mL) e água (4 mL) agitada sob azoto à TA foi adicionado LiOH (172 mg, 7,18 mmol), a mistura reaccional foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido, o resíduo foi tratado com HCl conc. até pH 1, extraiu-se com DCM (5 mL x 3), e a fase orgânica combinada foi lavada com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para dar o composto em epígrafe (300 m g).

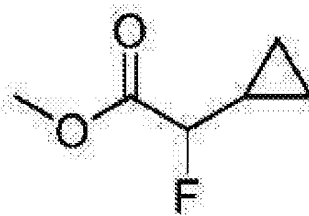
Descrição 61**2-Ciclopropil-2-hidroxiacetato de metilo (D61)**

A uma solução de 2-oxoacetato de metilo (2 g,

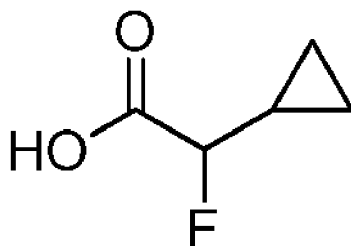
11,36 mmol) em THF (20 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionada uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio (24,98 mL, 12,49 mmol) gota a gota ao longo de 15 min. A mistura reaccional foi agitada a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. A mistura reaccional foi tratada com água e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, e concentrada para dar o composto em epígrafe (1 g).

### Descrição 62

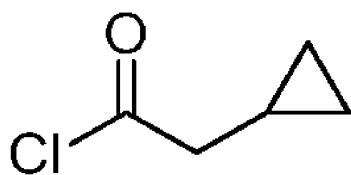
#### **2-Ciclopropil-2-fluoroacetato de metilo (D62)**



A uma solução de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de metilo (D62) (1 g, 7,68 mmol) em DCM (20 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionado DAST (2,030 mL, 15,37 mmol) gota a gota ao longo de 5 min e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12h. Em seguida adicionou-se água e a mistura foi extraída. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e o filtrado concentrado para dar o composto em epígrafe (1 g).

**Descrição 63****Ácido 2-ciclopropil-2-fluoroacético (D63)**

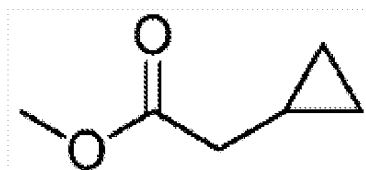
A uma solução de 2-ciclopropil-2-fluoroacetato de metilo (D62) (1 g, 7,57 mmol) em THF (9 mL), metanol (3 mL) e água (9 mL) agitada sob azoto à TA foi adicionado LiOH (0,725g, 30,3 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido, o resíduo foi tratado com HCl conc. até pH 1 e extraiu-se com DCM (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas em vácuo para dar o composto em epígrafe (500 m g).

**Descrição 64****Cloreto de 2-ciclopropilacetilo (D64)**

A uma solução de ácido 2-ciclopropilacético (2,14 g, 21,38 mmol) em DCM (20 mL) agitada a 20°C foi adicionado  $\text{SOCl}_2$  (2,340 mL, 32,1 mmol) e uma gota de DMF como catalisador e a mistura reaccional foi agitada a 20°C durante 2 h. O solvente e o excesso de  $\text{SOCl}_2$  foram removidos em vácuo para dar o composto em epígrafe (2,1 g).

### Descrição 65

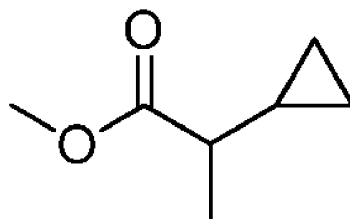
#### 2-Ciclopropilacetato de metilo (D65)



Cloreto de 2-ciclopropilacetilo (D64) (2 g, 16,87 mmol) em metanol (15 mL) foi agitado a 25°C durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada para dar o composto em epígrafe (1 g).

### Descrição 66

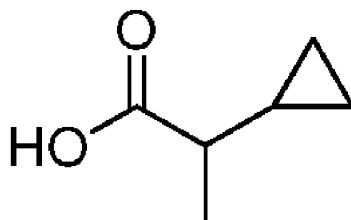
#### 2-Ciclopropilpropanoato de metilo (D66)



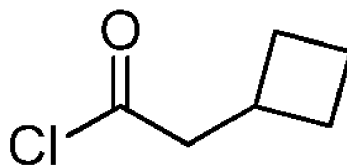
A uma solução de 2-ciclopropilacetato de metilo (D62) (400 mg, 3,50 mmol) em THF (5 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionado LDA (1,752 mL, 3,50 mmol) ao longo de 5 min. Foi adicionado MeI (0,437 mL, 7 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12h. A mistura reaccional foi tratada com água, extraída com DCM, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (360 m g).

### Descrição 67

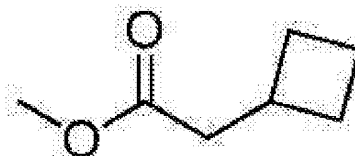
#### Ácido 2-ciclopropilpropanóico (D67)



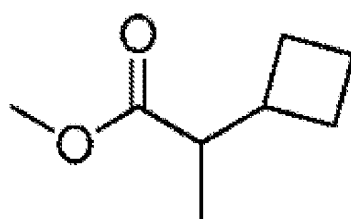
A uma solução de 2-ciclopropilpropanoato de metilo (D66) (540 mg, 4,21 mmol) em THF (4 mL) e água (1 mL) agitada à TA foi adicionado LiOH (404 mg, 16,85 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 16 h. O solvente foi removido, o resíduo foi tratado com HCl conc. até pH 1 e extraído com DCM (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas em vácuo para dar o composto em epígrafe (300 m g).

**Descrição 68****Cloreto de 2-ciclobutilacetilo (D68)**

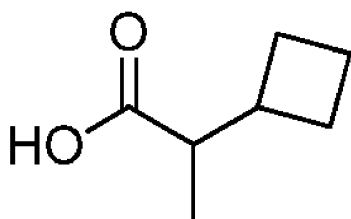
A uma solução de ácido 2-ciclobutilacético (1 g, 8,76 mmol) em DCM (20 mL) agitada a 20°C foi adicionado  $\text{SOCl}_2$  (0,959 mL, 13,14 mmol) e uma gota de DMF como catalisador. A mistura reaccional foi agitada a 20°C durante 2 h. O solvente e o excesso de  $\text{SOCl}_2$  foram removidos em vácuo para dar o composto em epígrafe (300 mg).

**Descrição 69****2-Ciclobutilacetato de Metilo (D69)**

Cloreto de 2-ciclobutilacetilo (D68) (300 mg, 2,263 mmol) em metanol (3 mL) foi agitado a 25°C durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada para dar o composto em epígrafe (200 mg).

**Descrição 70****Metilo 2-ciclobutilpropanoato de (D70)**

A uma solução de 2-ciclobutilacetato de metilo (D35) (200 mg, 1,560 mmol) em THF (5 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionado LDA (0,780 mL, 1,560 mmol). Em seguida foi adicionado MeI (0,195 mL, 3,120 mmol) ao longo de 5 min e em seguida a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12h. A mistura reaccional foi tratada com água, extraída com DCM, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (120 m g).

**Descrição 71****Ácido 2-ciclobutilpropanóico (D71)**

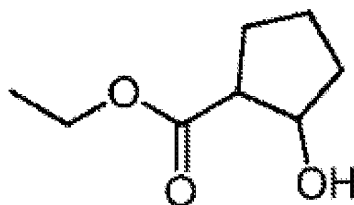
A uma solução de 2-ciclobutilpropanoato de metilo (D67) (80 mg, 0,563 mmol) em THF (3 mL) e água (1 mL) agitada ao ar à TA foi adicionado hidróxido de lítio (53,9



mg, 2,250 mmol) sólido. A mistura reaccional foi agitada a 26°C durante 16 h. A mistura reaccional foi extraída com EA, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (26 m g).

### Descrição 72

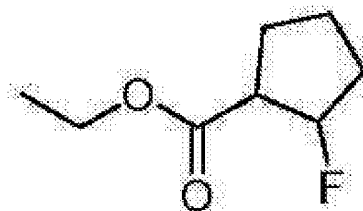
#### **2-Hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (D72)**



A uma solução de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (3 g, 19,21 mmol) em metanol (30 mL) agitada ao ar a 0°C foi adicionado boro-hidreto de sódio (2,180 g, 57,6 mmol) em porções e a mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 30 min. A esta mistura foi adicionada água (10 mL) e a mistura foi extraída com DCM (10 mL x3). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para dar o composto em epígrafe (2,9 g) como um óleo incolor.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 1,26 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,42 (m, 1H).

### Descrição 73

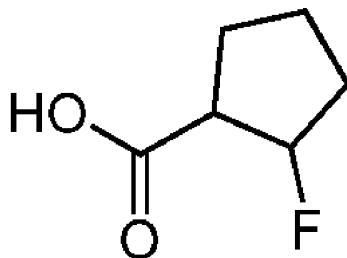
#### **2-Fluorociclopentanocarboxilato de etilo (D73)**



A uma solução de 2-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (D70) (2,9 g, 18,33 mmol) em DCM (30 mL) agitada sob azoto a 0°C foi adicionado DAST (5,91 g, 36,7 mmol) gota a gota e a mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 1 h. Esta mistura foi tratada com NaHCO<sub>3</sub> sat, extraída com DCM (10 mL x3), seca sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para dar o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (EP:EA=100:1) para dar o composto em epígrafe (450 mg).  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 1,21 (m, 3H), 1,89 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,29 (m, 1H).

#### Descrição 74

#### Ácido 2-fluorociclopentanocarboxílico (D74)

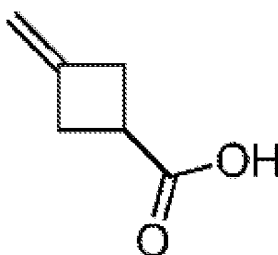


A uma solução de 2-fluorociclopentanocarboxilato de etilo (D73) (400 mg, 2,497 mmol) e hidróxido de lítio

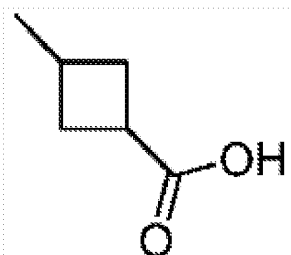
(524 mg, 12,49 mmol) em metanol (5 mL) agitada ao ar à TA foi adicionado água (5 mL) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 48 h. Esta mistura foi ajustada a pH=5 com HCl 2 N e extraiu-se com DCM (20 mL x3). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para dar o composto em epígrafe (280 m g) como um sólido branco.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 1,76 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 5,25 (m, 1H).

### Descrição 75

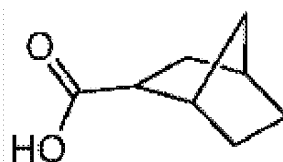
#### Ácido 3-metilenociclobutano carboxílico (D75)



A uma solução de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (5 g, 53,7 mmol) em etanol (25 mL) e água (25 mL) foi adicionado KOH (15,06 g, 268 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 15 h. O solvente foi removido, o resíduo foi tratado com HCl conc. até pH 1, extraiu-se com DCM (20 mL X 3), e as fases orgânicas combinadas foram lavada com 25 mL de solução sat. de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas em vácuo para dar o composto em epígrafe (5,6 g) como um óleo incolor.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 3,03 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 11,00 (sbr, 1H).

**Descrição 76****Ácido 3-metilciclobutanocarboxílico (D76)**

A uma solução de ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (D75) (2 g, 17,84 mmol) em Etanol (30 mL) foi adicionada Pd/C (1 g, 9,40 mmol), a mistura reaccional foi agitada à TA sob hidrogénio durante 4 h. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe (1,8 g).  $\delta$ H (Metileno 400MHz): 1,10 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 9,50 (sbr, 1H).

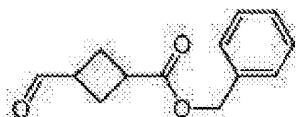
**Descrição 77****Ácido biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (D77)**

A uma solução de ácido biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (300 mg, 2,171 mmol) em MeOH (40 mL) foi adicionada Pd/C (23,11 mg, 0,022 mmol) e a mistura reagiu

durante 16 h sob hidrogénio (20psi) à ta. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para obter o composto em epígrafe (180 m g) como um óleo branco. LCMS  $C_8H_{12}O_2$  requer: 140,18, encontrado 141,0 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 78

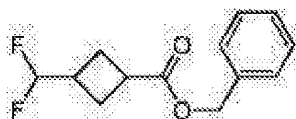
#### **3-Formilciclobutanocarboxilato de benzilo (D78)**



A uma solução de 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (2 g, 9,08 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado PCC (2,94 g, 13,62 mmol) e agitada a 26°C durante 16 h. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar a resíduo. O resíduo foi diluído com uma mistura de EP:EA=15:1 e filtrado. O filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe (1,22 g). LCMS (ES):  $C_{13}H_{14}O_3$  requer 218; encontrado 219 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 79

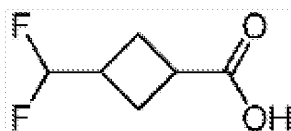
#### **3-(Difluorometil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D79)**



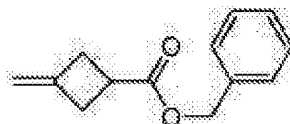
A uma solução de 3-formilciclobutanocarboxilato de benzilo D78 (1 g, 4,58 mmol) em DCM (20 mL) agitada sob azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$  foi adicionado DAST (1,211 mL, 9,16 mmol) gota a gota ao longo de 5 min e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12 h. Em seguida adicionou-se água e a mistura reaccional foi extraída. Os extractos orgânicos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia (EP:EA=20:1) para dar o composto em epígrafe. MS (ES):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$  requer 240; encontrado 257 ( $\text{M}+17^+$ ).

### Descrição 80

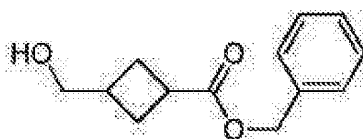
#### **Ácido 3-(difluorometil)ciclobutanocarboxílico (D80)**



A uma solução de 3-(difluorometil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D79) (210 mg, 0,874 mmol) em metanol (10 mL) agitada à TA foi adicionado cloreto de níquel (II),  $6\text{H}_2\text{O}$  (623 mg, 2,62 mmol) e  $\text{NaBH}_4$  (298 mg, 7,87 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 20 min. Em seguida adicionou-se água e o pH foi ajustado até  $\text{pH}=2$  com HCl. A mistura foi extraída com acetato de etilo, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (100 m g).

**Descrição 81****3-Metilenociclobutanocarboxilato de benzilo (D81)**

A uma solução de ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (D75) (2 g, 17,84 mmol) em acetato de etilo (10 mL) agitada à TA foi adicionada uma suspensão de CDI (3,18 g, 19,62 mmol) em acetato de etilo (10 mL) em porções ao longo de 5 min e a mistura reaccional foi agitada à TA durante cerca de 1,5 h. Foi adicionado fenilmetanol (2,315 g, 21,40 mmol) e agitação continuou de um dia para o outro. A solução foi diluída com EP (20 mL), lavada com água (20 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia (EP:EA=20:1) para dar o composto em epígrafe (3,4 g). MS (ES): C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> requer 202; encontrado 203 (M+H<sup>+</sup>).

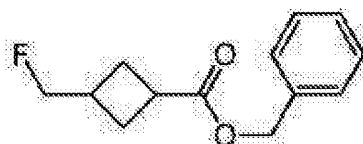
**Descrição 82****3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D82)**

A uma solução de 3-metilenociclobutanocarboxilato

de benzilo (D81) (3,2 g, 15,82 mmol) em THF (20 mL) agitada sob azoto à TA foi adicionado  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$  (0,751 mL, 7,91 mmol). Após 1 h, adicionou-se tetra-hidrato de perborato de sódio (2,92 g, 18,99 mmol) em água e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 30 min. Em seguida a mistura foi aquecida a  $60^\circ\text{C}$  durante mais 1 h. A mistura reaccional foi lavada com 5 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., extraiu-se com DCM (5 mL x 3), em seguida foi lavada com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para dar o composto em epígrafe (3 g). (ES):  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$  requer 220; encontrado 221 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Descrição 83

#### **3-(Fluorometil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D83)**



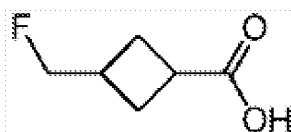
A uma solução de 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D82) (1 g, 4,54 mmol) em DCM (20 mL) agitada sob azoto a  $-70^\circ\text{C}$  foi adicionado DAST (1,2 mL, 9,08 mmol) gota a gota ao longo de 5 mins. e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 12h. Adicionou-se água e a mistura foi extraída. Os extractos orgânicos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia (EP:EA=20:1) para dar o



composto em epígrafe (210 m g). MS (ES):  $C_{13}H_{15}FO_2$  requer 222; encontrado 203 (M-19<sup>+</sup>).

### Descrição 84

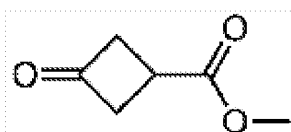
#### Ácido 3-(fluorometil)ciclobutanocarboxílico (D84)



A uma solução de 3-(fluorometil)ciclobutanocarboxilato de benzilo (D80) (200 mg, 0,900 mmol) em metanol (10 mL) agitada à TA foi adicionado cloreto de níquel (II),  $6H_2O$  (642 mg, 2,70 mmol) e  $NaBH_4$  (306 mg, 8,10 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 20 min. Adicionou-se água e o pH foi ajustado a pH=2 com HCl. A mistura foi extraída com acetato de etilo, seca sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (100 m g).

### Descrição 85

#### 3-Oxociclobutanocarboxilato de metilo (D85)

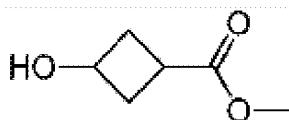


A uma solução de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (16 g, 140 mmol), metanol (4,94 g, 154 mmol) e

cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropa-  
no-1,3-diamina (40,3 g, 210 mmol) em DCM (200 mL) agitada  
sob azoto a 0°C foi lentamente adicionada N,N-dimetil-  
piridin-4-amina (1,713 g, 14,02 mmol), e a mistura reac-  
cional foi agitada à TA durante 15 h. A fase orgânica foi  
lavada com água 50 mL, extraiu-se com DCM (50 mL x3). A  
fase orgânica foi lavada com 0,5 M HCl, solução saturada de  
bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de  
sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo  
para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor.  $\delta$ H  
(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 3,28 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,74 (s,  
3H).

### Descrição 86

#### **3-Hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (D86)**

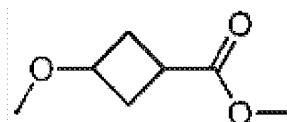


A uma solução de 3-oxociclobutanocarboxilato de  
metilo D85 (7 g, 54,6 mmol) em metanol (100 mL) agitada sob  
azoto a 0°C foi lentamente adicionado tetra-hidrobórato de  
sódio (2,480 g, 65,6 mmol) e a mistura reaccional foi  
agitada a 0°C durante 4 h. A fase orgânica foi lavada com  
NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 mL), extraiu-se com DCM (50 mL x3), e a  
fase orgânica combinada foi lavada com solução sat. de  
bicarbonato de sódio (50 mL) e solução saturada de cloreto  
de sódio (50 mL), seca sobre sulfato de sódio e evaporada

em vácuo para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor.  $\delta$ H (Metileno 400MHz): 2,13 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (m, 1H).

### Descrição 87

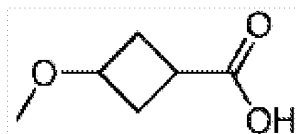
#### **3-Metoxiciclobutanocarboxilato de metilo (D87)**



A uma solução de 3-hidroxíciclobutanocarboxilato de metilo (1,2 g, 9,22 mmol) e N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (7,90 g, 36,9 mmol) em DCM (20 mL) agitada sob azoto a 0°C foi adicionado tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,73 g, 18,44 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 4 h. A mistura reaccional foi tratada com água e extraiu-se com DCM (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1N (10 mL x3), 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), secas sobre sulfato de sódio e evaporadas em vácuo para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor.  $\delta$ H (Metileno 400MHz): 2,18 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,80 (m, 1H).

### Descrição 88

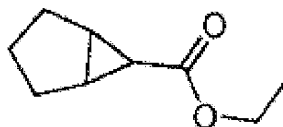
#### **Ácido 3-metoxiciclobutanocarboxílico (D88)**



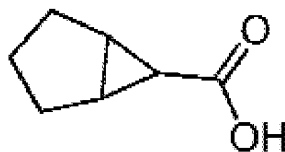
A uma solução de 3-metoxiciclobutanocarboxilato de metilo (860 mg, 5,97 mmol) em THF (6 mL), metanol (2 mL) e água (6 mL) agitada sob azoto à TA foi adicionado LiOH (214 mg, 8,95 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi tratado com HCl conc. até pH 1, extraído com DCM (5 mL x 3), e a fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio 10 mL, seca sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para dar o composto em epígrafe (400 mg).  $\delta$ H (Metileno 400MHz): 2,23 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,81 (m, 1H).

### Descrição 89

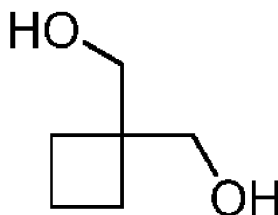
**Éster etílico do ácido biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (D89)**



A uma suspensão de ciclopenteno (3,4 g, 49,9 mmol) e dímero do acetato de ródio (II) (0,044 g, 0,100 mmol) agitada sob azoto à TA foi adicionado 2-diazoacetato de etilo (5,70 g, 49,9 mmol) gota a gota ao longo de 2 h e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 16 h. A mistura reaccional foi diluída com DCM (100 mL), filtrada, o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe.

**Descrição 90****Ácido biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (D90)**

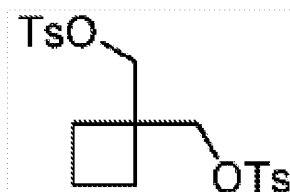
A uma suspensão de biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (D89) (5 g, 32,4 mmol) bruto em metanol (30 mL) agitada ao ar à TA foi adicionado NaOH (3,89 g, 97 mmol) em água numa porção e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 3 h. A mistura resultante foi concentrada e tratada com água (30 mL). A fase aquosa foi lavada com DCM (50 mL) e em seguida levada a pH=3 com solução de HCl. O produto foi em seguida extraído com DCM (50 mL x2) e as fases orgânicas combinadas foram secas, concentradas para dar o composto em epígrafe (1,5 g). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1,85 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 1,10 (m, 1H).

**Descrição 91****Ciclobutano-1,1-diildimetanol (D91)**

A uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (III) (5,7g, 150 mmol) em THF seco (300 mL) a ca.  $-5^{\circ}$  foi adicionada gota a gota uma solução de ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo (10 g, 49,9 mmol) em THF seco (100 mL) e a mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. A reacção foi tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sat., filtrada através de Celite e evaporada, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EP:EtOAc=1:1) para dar o composto em epígrafe (4 g) como um óleo.

### Descrição 92

**Bis(4-metilbenzenosulfonato) de ciclobutano-1,1-diilbis(metileno) (D92)**

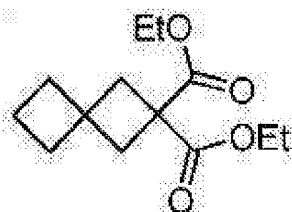


Ciclobutano-1,1-diildimetanol (D91) (2 g, 17,22 mmol) em piridina (10 mL) foi adicionado a uma solução arrefecida ( $-5^{\circ}$ ) de cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonilo (10 g, 52,5 mmol) em piridina (10 mL). A mistura foi agitada durante 3 h ( $<0^{\circ}$ ) e em seguida despejada para água gelada e filtrada. O bolo de filtração foi lavado com água (50 mL),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 5% (50 mL),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a 5% (100 mL), outra vez com água (50 mL) e finalmente com acetona aquosa (50 mL x 2). O sólido pálido resultante foi dissolvido em DCM (100 mL) e seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e evaporado para

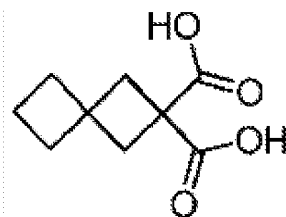
dar um resíduo que foi seco sob vácuo a 50-6°C durante 5 h para dar o composto em epígrafe (12 g) como um sólido branco.

### Descrição 93

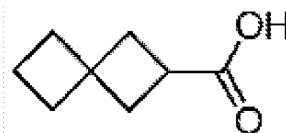
#### **Espiro[3,3]heptano-2,2-dicarboxilato de dietilo (D93)**



A uma solução de bis(4-metilbenzenossulfonato) de ciclobutano-1,1-diilbis(metileno) (D90) (6 g, 14,13 mmol) e malonato de dietilo (9 g, 56,2 mmol) em p-xileno seco (35 mL) foi adicionado sódio (0,75 g, 32,6 mmol) e a mistura foi aquecida a 140° e agitada de um dia para o outro. Após arrefecer até à ta, a mistura foi tratada com NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 mL). Foi adicionado éter (50 mL) e foi filtrada para remover o sal p-metilbenzeno-sulfonato de sódio e o bolo de filtração foi lavado com éter (50 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (50 mL x2). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas para dar o produto bruto, que foi destilado sob pressão reduzida (1mm Hg, 85 °C-95 °C) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor.

**Descrição 94****Ácido espiro[3,3]heptano-2,2-dicarboxílico (D94)**

A uma solução de espiro[3,3]heptano-2,2-dicarboxilato de dietilo (D93) (1,134 g, 4,72 mmol) em etanol anidro (20 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (1,18 g, 21,03 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1h. Depois de arrefecer até à ta, a mistura foi filtrada e o bolo de filtração foi lavado com EtOH (20 mL). O bolo de filtração foi dissolvido em água (2 mL) e arrefecido até ca. -5°C e foi adicionado H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aquoso a 50% (3 mL) gota a gota. O precipitado branco resultante foi filtrado para dar o composto em epígrafe (600 mg) como um sólido branco.

**Descrição 95****Ácido espiro[3,3]heptano-2-carboxílico (D95)**

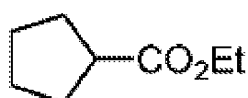
Foi dissolvido ácido espiro[3,3]heptano-2,2-dicarboxílico (D94) (590 mg, 3,20 mmol) em piridina (25 mL)



e a solução resultante foi refluxada durante 5h. Depois de arrefecer até à TA, a mistura reaccional foi concentrada até à secura e ao resíduo foi adicionada solução HCl 6N com arrefecimento com gelo e agitação. A mistura foi concentrada para remover o HCl gasoso à ta. O resíduo foi extraído com éter (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar a resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (EP:EtOAc = 4:1) para dar o composto em epígrafe (480m g) como um óleo amarelo. Espectro de <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,74 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,87 (1H, m), 11,94 (1H, br).

### Descrição 96

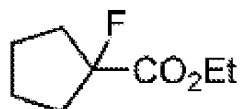
#### **Éster etílico do ácido ciclopentanocarboxílico (D96)**



Uma solução de ácido ciclopentanocarboxílico (50 g, 438 mmol), etanol (1614 g, 35087 mmol) e ácido sulfúrico (859 g, 8761 mmol) foi agitada a 120°C durante 10 h. A mistura foi despejada para água (2L). A fase superior foi recolhida, em seguida destilada a 125°C para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (34,0 g). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,22-1,25 (t, 3H), 1,25-1,87 (m, 8H), 2,67-1,71 (m, 1H), 4,08-4,14 (q, 2H).

**Descrição 97**

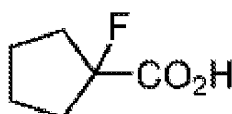
**Éster etílico do ácido 1-fluoro-ciclopentanocarboxílico (D97)**



A uma solução de diisopropilamina (17,08 g, 169 mmol) em THF (300 mL) foi adicionado n-BuLi (62 mL, 155 mmol) a  $-60^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi agitada durante 1 h e foi adicionado ciclopentanocarboxilato de etilo (D93) (20 g, 141 mmol). A reacção foi agitada durante 2 h, em seguida foi adicionada a uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)-benzenossulfonamida (53,2 g, 169 mmol) em THF (300 mL). A mistura reaccional foi agitada a  $-60^{\circ}\text{C}$  de um dia para o outro. O solvente foi concentrado, e extraiu-se com DCM (3x80 mL). Os extractos orgânicos foram concentrados e destilados sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (14,0 g).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,29-1,33 (t, 3H), 1,72-2,22 (m, 8H), 4,24-4,26 (q, 2H).

**Descrição 98**

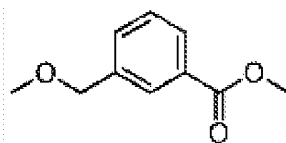
**Ácido 1-fluoro-ciclopentanocarboxílico (D98)**



Uma suspensão de 1-fluorociclopentanocarboxilato de etilo (D97) (4 g, 24,97 mmol) e hidróxido de lítio (0,598 g, 24,97 mmol) em THF (50 mL) e água (50 mL) foi agitada a 80°C durante 6 h. O solvente foi concentrado, e foi acidificado até pH=6, em seguida extraiu-se com DCM (3x40 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrada para dar o composto em epígrafe (2,0 g). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,82-1,93 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 4H).

### Descrição 99

#### **3-(Metoximetil)benzoato de metilo (D99)**

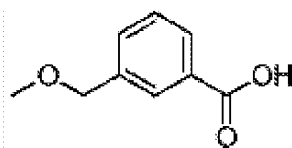


A uma solução de metóxido de sódio (0,731 g, 13,53 mmol) em MeOH anidro (10 mL), foi adicionada uma solução em MeOH anidro (10 mL) de 3-(bromometil)benzoato de metilo (2 g, 8,73 mmol) gota a gota sob N<sub>2</sub>. Após a adição, a mistura reaccional foi aquecida até 60°C durante 2 h. Quando o LCMS indicou que a reacção estava completa, a mistura reaccional foi arrefecida até à TA e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DCM (20 mL), despejado para HCl 1 M (20 mL) e agitado vigorosamente. A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (24 g coluna, éter de petróleo/EtOAc, EtOAc5%-40%, 30 min) para dar o composto em epígrafe como um óleo

amarelo pálido.  $^1\text{H}$  NMR mostrou algum solvente.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  180,2 encontrado 181,1.

### Descrição 100

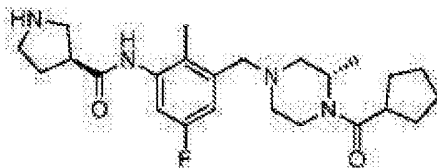
#### Ácido 3-(metoximetil)benzóico (D100)



A uma solução de 3-(metoximetil)benzoato de metilo (D99) (1,2 g, 6,66 mmol) em THF (10 mL), foi adicionado uma solução aquoso de hidróxido de sódio (0,666 g, 16,65 mmol) (10 mL) e a mistura reaccional foi aquecida durante 3 h até 50°C. LCMS mostrou que a reacção estava completa. A mistura foi arrefecida até à ta, a maior parte do solvente foi evaporado e foi adicionada água (15 mL). A mistura foi lavada com DCM (5 mL) e a fase aquosa foi acidificada com HCl 3M até pH=1. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL x2), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi evaporado. O resíduo foi seco sob vácuo durante 1 h, para dar o composto em epígrafe (965 m g) como um sólido branco.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$  166,2 encontrado 167,1.

### Descrição 101

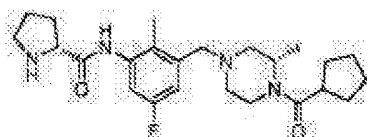
(S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina-3carboxamida (D101)



Uma mistura de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D31) (200 mg, 0,6 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (142 mg, 0,66 mmol) e DIPEA (233 mg, 1,799 mmol) em DCM (3 mL) foi agitada à TA durante 80 h. Foi adicionado TFA (0,924 mL, 12 mmol) e a mistura foi aquecida até 40°C durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o resíduo dissolvido em EA, lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado para dar o composto em epígrafe (250 m g). C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 430 encontrado 431.

### Descrição 102

**(R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina-2carboxamida (D102)**

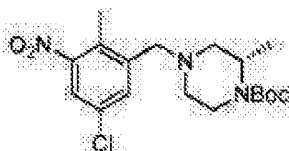


A uma solução de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D31) (200 mg, 0,510 mmol), ácido (R)-1-(terc-butoxicar-

bonil)pirrolidino-2-carboxílico (110 mg, 0,510 mmol) e HATU (194 mg, 0,510 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado DIEA (0,134 mL, 0,765 mmol) e a mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. LCMS indicou que a reacção estava completa. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em metanol (6 mL) e purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (11 m g) como um sólido branco.  $C_{24}H_{35}FN_4O_2 \cdot C_2HF_3O_2$  430 encontrado 431

### Descrição 103

**(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D103)**

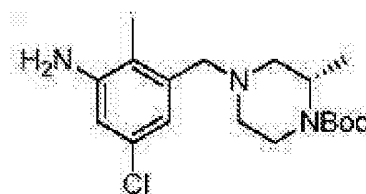


Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (5,73 g, 27,1 mmol) a uma mistura de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzaldeído (D11) (2,7 g, 13,53 mmol), (S)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (2,84 g, 14,20 mmol), AcOH (0,387 mL, 6,76 mmol) em DCM (300 mL). Após a reacção estar completa, foi cuidadosamente adicionada uma solução aquosa Sat. de  $NaHCO_3$  à mistura reaccional com agitação até o pH atingir um valor próximo de pH8 (não houve libertação de gás). A fase orgânica foi separada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna (EA

10% em EPE) para dar o composto em epígrafe como um óleo castanho. MS (ES):  $C_{18}H_{26}ClN_3O_4$  requer 383, encontrado 384 ( $M+H^+$ ).

#### Descrição 104

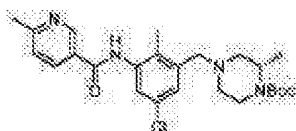
**(S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D104)**



Foi adicionado ferro (7,54 g, 135 mmol) a uma solução de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 9,64 mmol) em ácido acético (20 mL) a 0°C e agitou-se a esta temperatura durante 5 min e em seguida à TA durante 3h. Após a reacção estar completa, a mistura reaccional foi concentrada para remover a maior parte do solvente. O resíduo foi recolhido em DCM (100 mL) e a mistura foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e o pH ajustado a cerca de 8 com  $NaHCO_3$  sat.. A mistura foi extraída com DCM (30 mL x3), a fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$ , filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o composto em epígrafe como um óleo castanho. MS (ES):  $C_{18}H_{28}ClN_3O_2$  requer 353, encontrado 354 ( $M+H^+$ ).

**Descrição 105**

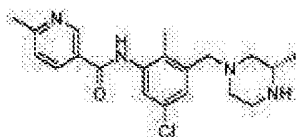
**(S)-terc-butil-4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)-benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato (D105)**



Foi adicionado cloreto de 6-metilnicotinoílo (0,933 g, 4,20 mmol) a uma solução de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D104) (1,35 g, 3,81 mmol) em piridina (6 mL) à TA. Após a reacção estar completa, a mistura foi concentrada para remover a maior parte do solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (15% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe (1,86 g) como um óleo castanho. MS (ES):  $C_{25}H_{33}ClN_4O_3$  requer 473, encontrado 473 ( $M+H^+$ ).

**Descrição 106**

**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-fenil)-6-metilnicotinamida (D106)**



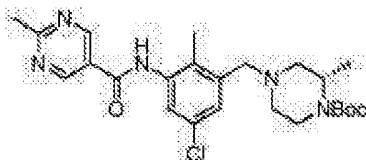
Foi adicionado TFA (3,03 mL, 39,3 mmol) a uma



solução de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)-benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D105) (1,86 g, 3,93 mmol) em DCM (10 mL) à ta. A mistura reaccional foi aquecida a 40°C e agitada até a reacção estar completa. A mistura foi concentrada para remover a maior parte do solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (15% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe (1,7 g) como um óleo castanho. MS (ES): C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O requer 372, encontrado 373 (M+H<sup>+</sup>).

### Descrição 107

**(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(2-metilpirimidino-5-carboxamida)-benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D107)**

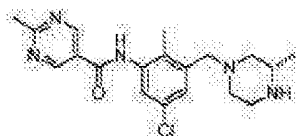


Foi adicionado POCl<sub>3</sub> (0,743 mL, 7,97 mmol) a uma solução de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D104) (1,41 g, 3,98 mmol) e ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico (0,550 g, 3,98 mmol) em piridina (30 mL) a 0°C e agitou-se a esta temperatura durante 5 min. Em seguida a reacção foi agitada à TA durante 3h. Após a reacção estar completa, foi adicionada água (2 mL) em porções com agitação durante 2 min. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (50% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe

(1,3 g) como um óleo castanho. MS (ES):  $C_{24}H_{32}ClN_5O_3$  requer 473, encontrado 474 ( $M+H^+$ ).

### Descrição 108

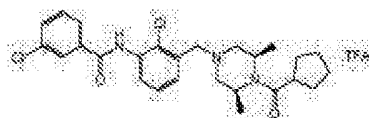
**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (D108)**



Foi adicionado TFA (2,113 mL, 27,4 mmol) a uma solução de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(2-metilpirimidina5-carboxamida)benzil)-2-metilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo (D107) (1,3 g, 2,74 mmol) em DCM (50 mL) e a reacção foi aquecida 45°C durante 4h. Quando a reacção estava completa, a mistura foi concentrada, ajustou-se o pH a 8 com  $NaHCO_3$  aquoso sat. e as fases foram separadas. A fase orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (50% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe (860 m g) como um óleo castanho. MS (ES):  $C_{19}H_{24}ClN_5O$  requer 373, encontrado 374 ( $M+H^+$ ).

### Exemplo 1

**Sal do ácido trifluoroacético da 3-cloro-N-(2-cloro-3-[(3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)benzamida (E1)**



2-cloro-3-[[ (3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]anilina (60 mg, 0,171 mmol) e piridina (0,028 mL, 0,343 mmol) foram dissolvidas em DCM (15 mL), e esta solução, foi adicionado gradualmente cloreto de 3-clorobenzoílo (36,0 mg, 0,206 mmol). A mistura reaccional foi agitada à TA durante 2 h. O DCM foi removido. A mistura obtida foi de novo dissolvida em DMF, o sólido foi separado por filtração. O filtrado foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (69 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$  400MHz): 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 4,51 (sbr, 1H), 4,21 (sbr, 1H), 3,81 (sbr, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,41 (sbr, 2H), 1,74--1,52 (m, 8H), 1,28 (m, 6H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, MS (ES):  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  requer 487; encontrado 488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplos 2-9

Os Exemplos 2 a 9 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para o exemplo 1,

**E2** sal do ácido trifluoroacético de N-(2-cloro-3-[[ (3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida,

**E3** sal do ácido trifluoroacético de N-(2-cloro-3-[[ (3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-etilbutanamida,

**E4** sal do ácido trifluoroacético de N-(2-cloro-3-[[ (3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-8-quinolinassulfonamida,

**E5** sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)ciclopropanecarboxamida,

**E6** sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilacetamida,

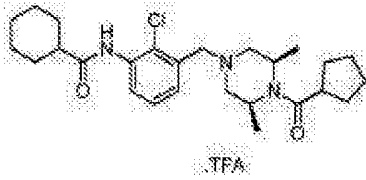
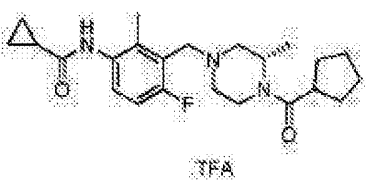
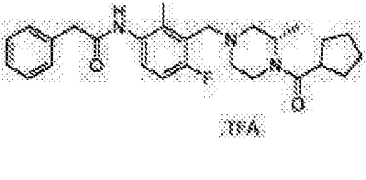
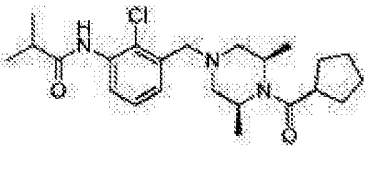
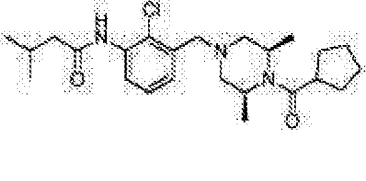
**E7** N-(2-cloro-3-(((3S,5R)-4-(ciclopentanocarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)isobutiramida

**E8** N-(2-cloro-3-(((3S,5R)-4-(ciclopentanocarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-metilbutanamida

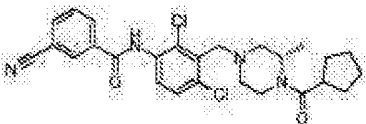
**E9** (S)-3-ciano-N-(2,4-dicloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-benzamida

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E2		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ 400MHz) 7,67 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 4,52 (sbr, 2H), 4,19 (s br, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,15 (sbr, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,77--1,52 (m, 8H), 1,29 (s, 6H) $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,4, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ requer 501; encontrado 502 (M+H <sup>+</sup> )
E3		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ 400MHz): 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,17--2,10 (m, 2H), 1,84--1,46 (m, 12H), 1,30 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,91 (t, 6H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ 376MHz): -77,3, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 447; encontrado 448 (M+H <sup>+</sup> )

(continuação)

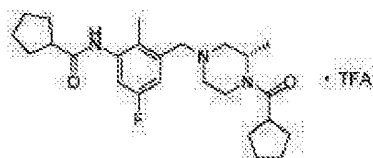
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E4		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 600MHz): 7,51 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,86--1,33 (m, 15H), 1,30--1,17 (m, 9H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,4, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 459; encontrado 460 (M+H $^+$ ).
E5		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 600MHz): 0,80 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 1,18 (s.br., 2 H), 1,30 (s.br., 1 H), 1,54 (m, 3 H), 1,61 (s.br., 3 H), 1,75 (m, 4 H), 2,23 (m, 3 H), 2,94 (m, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 3,35 (m, 3 H), 4,02 (s.br., 1 H), 4,26 (s.br., 2 H), 4,50 (s.br., 1 H), 4,85 (s.br., 1 H), 7,02 (t, 1 H), 7,30 (cd, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,0, -115,3, -122,6, MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 401; encontrado 402 (M+H $^+$ ).
E6		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (m, 3 H), 1,68 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,07 (m, 3 H), 3,40 (t, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 4,12 (s.br., 0,5 H), 4,36 (s.br., 2 H), 4,59 (s.br., 0,5 H), 7,13 (t, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,38 (m, 5 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -76,9, -114,5, -114,6, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 451; encontrado 452 (M+H $^+$ ).
E7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ , 400MHz): 1,26-1,33 (12H, m), 1,66-2,88 (14H, m), 3,57 (2H, s), 4,05-4,06 (1H, m), 4,62-4,63 (1H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,83-7,84 (1H, m), 8,31-8,33 (1H, m). MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 419; encontrado 420 (M+H $^+$ ).
E8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ , 400MHz): 1,20-1,97 (11H, m), 2,11-3,28 (7H, m), 3,66 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,19-4,22 (1H, m), 7,29-7,60 (7H, m), 9,74 (1H, s). MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 433; encontrado 434 (M+H $^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E9		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,49 (m, 5 H), 0,83 (s.br., 3 H), 0,91 (s.br., 4 H), 1,04 (s.br., 3 H), 2,23 (s.br., 3 H), 3,58 (s.br., 3 H), 6,79 (d, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,4, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer 498; encontrado 499 (M+H $^+$ ).

**Exemplos 10**

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclopentanocarboxamida



Foi adicionado cloreto de ciclopentanocarbonilo (38,2 mg, 0,288 mmol) a uma solução de (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,240 mmol) e piridina (38,0 mg, 0,480 mmol) em DCM à ta. A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após verificar por LCMS, a reacção estava completa. A mistura foi concentrada e purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (43 mg, rendimento de 31,3 %) como um sólido branco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,16-1,42 (m, 4H), 1,55-2,09 (m, 18H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,78-3,08 (m, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,41-

3,53 (m, 2H), 3,83 (d, 0,5H), 4,19-4,39 (m, 1H), 4,66 (sbr, 0,5H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -78,6, -119,0, MS (ESI):  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$  requer: 429, encontrado 430 (M+H $^+$ ).

### Exemplos 11-14

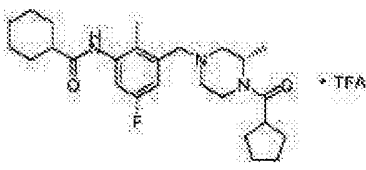
Os Exemplos 11 a 14 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 10.

**E11:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclo-hexanocarboxamida,

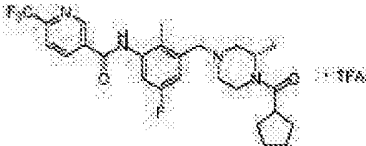
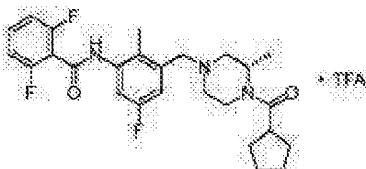
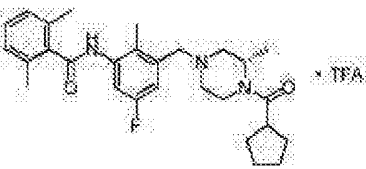
**E12:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida,

**E13:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-difluorobenzamida,

**E14:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilbenzamida,

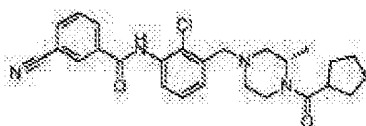
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E11		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,10 - 1,35 (m, 6H), 1,38 - 1,90 (m, 16H), 2,15 (s, 3H), 2,28 - 2,45 (m, 1H), 2,87 - 3,12 (m, 4H), 3,30 - 3,48 (m, 1H), 3,85 - 4,28 (m, 3H), 4,43 (sbr, 1H), 7,07 (sbr, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD $d_4$ ) $\delta$ -76,9, -119,7, MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 443, encontrado 444 (M+H $^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,19 - 1,52 (m, 3H), 1,54 - 2,01 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,88 - 3,27 (m, 3H), 3,36 - 3,69 (m, 3H), 4,10 - 4,31 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,65 (sbr, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,26 (s, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -69,6, -77,1, -116,9, MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 506, encontrado 507 (M+H $^+$ ).
E13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,32 (sbr, 3H), 1,53 - 1,97 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,88 - 3,25 (m, 3H), 3,34 - 3,70 (m, 3H), 4,19 (sbr, 0,5H), 4,40 (s, 2H), 4,63 (sbr, 0,5H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,56 (p, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -115,3, -116,8, -117,2, MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 (M+H $^+$ ).
E14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,13 - 1,49 (m, 3H), 1,50 - 1,96 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,49 - 3,18 (m, 5H), 3,36 - 3,55 (m, 1H), 3,62 - 4,08 (m, 3H), 4,42 (sbr, 1H), 7,09 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,33 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -118,7, MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 465, encontrado 466 (M+H $^+$ ).

**Exemplo 15**

(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E15)

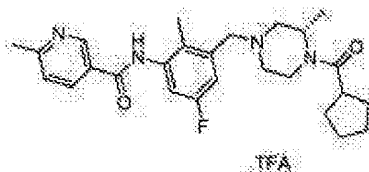




À solução de (S)-(4-(3-amino-2-clorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,298 mmol) em acetonitrilo (5 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de 3-cianobenzoílo (54,2 mg, 0,328 mmol) à ta. Após a adição, foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63,1 mg, 0,595 mmol). A mistura reaccional resultante foi agitada de um dia para o outro. Em seguida o sólido foi separado por filtração e o filtrado foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (27 m g). <sup>1</sup>H-NMR (DCM-d<sub>2</sub>, 400MHz): 1,69 (d, 2 H), 1,82 (d, 1 H), 2,04 (s.br., 2 H), 2,13 (s.br., 3 H), 2,24 (m, 2 H), 2,34 (s.br., 1 H), 2,56 (s.br., 1 H), 2,66 (d, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,33 (d, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,74 (s.br., 3 H), 3,84 (s.br., 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,29 (d, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 5,10 (s.br., 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,17 (t, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H). MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 464; encontrado 465 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 16

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, (E16)**

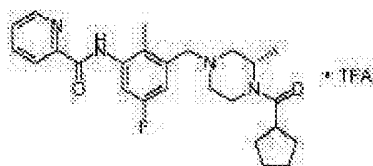


À solução de ácido 6-metilnicotínico (99 mg,

0,720 mmol) e uma gota de DMF em DCM (5 mL) foi adicionado cloreto de oxalilo (0,105 mL, 1,2 mmol) gota a gota. Após a adição, a mistura reaccional foi agitada durante mais 1 h e em seguida o solvente foi removido em vácuo. Em seguida (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,6 mmol) e o cloreto de acilo foram dissolvidos em DCM (3 mL). Foi adicionado DIPEA (0,105 mL, 0,6 mmol) à solução anterior. A solução resultante foi agitada à TA de um dia para o outro. O solvente foi em seguida removido e o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (10 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 2 H), 1,43 (s.br., 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,84 (s.br., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 3,05 (m, 3 H), 3,42 (m, 3 H), 4,18 (s.br., 0,5 H), 4,41 (s.br., 2 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 9,11 (s, 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD $d_4$ , 376MHz): -77,3, -116,9, MS (ES):  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer 452; encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplos 17

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)picolinamida, (E17)



A uma suspensão de ácido picolínico (35,4 mg, 0,288 mmol) em DCM seco (10 mL) sob azoto, foi adicionada 1 gota de DMF seco seguido por cloreto de oxalilo (0,084 mL, 0,96 mmol). A mistura reaccional foi agitada à TA durante 1 h. Após isto, os solventes foram cuidadosamente evaporados para dar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi adicionado a uma solução de (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(cicloentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,067 mL, 0,48 mmol) em DCM (10 mL) à TA e agitado a esta temperatura de um dia para o outro. Após verificação por LCMS, a reacção estava completa. A mistura foi concentrada e purificada com MDAP para dar o composto em epígrafe (16 mg, rendimento de 11,47 %) como um sólido castanho. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07-1,40 (m, 3H), 1,42-1,92 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,07 -3,45 (m, 3H), 3,89-4,16 (m, 1H), 4,23-4,93 (m, 3H), 7,25 (sbr, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,84 (sbr, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 10,47 (s, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73,4, -117,1, MS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer: 438, encontrado 439 (M+H<sup>+</sup>).

### **Exemplos 18 & 19**

Os Exemplos 18 e 19 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 17.

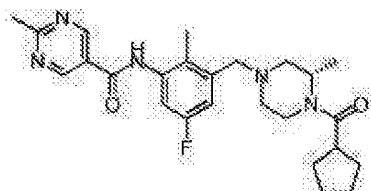
**E18:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(cicloentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)nicotinamida,

**E19:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)isonicotinamida

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E18		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,51 (m, 3H), 1,55 - 2,00 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,97 - 3,23 (m, 3H), 3,38 - 3,66 (m, 3H), 4,12 - 4,31 (m, 0,5H), 4,48 (s, 2H), 4,66 (sbr, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,68 - 7,87 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,21 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -116,8, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 438, encontrado 439 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E19		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,23 - 1,50 (m, 3H), 1,56 - 2,01 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,93 - 3,27 (m, 3H), 3,37 - 3,69 (m, 3H), 4,13 - 4,33 (m, 0,5H), 4,45 (s, 2H), 4,65 (sbr, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,87 (d, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -78,8, -118,3, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 438, encontrado 439 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 20

(S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (E20)



Foi adicionado cloreto de oxalilo (0,084 mL, 0,960 mmol) a uma mistura de ácido 2-metilpirimidino-5-

carboxílico (43,1 mg, 0,312 mmol) e DMF (1,858 mL, 0,024 mmol) em DCM (10 mL) e a reacção foi agitada durante 1 h (banho de água). Em seguida a mistura foi concentrada para dar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi adicionado a uma solução de (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D31) (80 mg, 0,240 mmol) em piridina (10 mL). Em seguida a reacção foi aquecida a 80°C sob microondas durante 1h. A mistura foi concentrada para remover a maior parte do solvente e o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (26,7 mg) como um sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 1,15-1,41 (m, 3H), 1,54-2,18 (m, 11H), 2,22 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,75-3,10 (m, 4H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,32 (d, 1H), 4,66 (sbr, 0,5H), 6,75 (d, 2H), 9,19 (s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ -121,3, MS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requer: 453, encontrado 454 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplos 21-58

Os Exemplos 21 a 58 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 17.

**E21:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilnicotinamida

**E22:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpicolinamida

**E23:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metil-

piperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridazino-3-carboxamida

**E24:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilnicotinamida

**E25:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-isonicotinamida

**E26:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxibenzamida

**E27:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

**E28:** (S)-2-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

**E29:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-cloro-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

**E30:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-difluorobenzamida,

**E31:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilisonicotinamida,

**E32:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxinicotinamida,

**E33:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihigotairidina-4-carboxamida

**E34:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-4-metilbenzamida

**E35:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpiridazina-3-carboxamida,

**E36:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpirazino-2-carboxamida

**E37:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-metilbenzamida,

**E38:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetilbenzamida

**E39:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-difluorobenzamida,

**E40:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-difluorobenzamida

**E41:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-difluorobenzamida

**E42:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,5-difluorobenzamida,

**E43:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-2-metilbenzamida,

**E44:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-5-metilbenzamida,

**E45:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida,

**E46:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida,

**E47:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-4-metilbenzamida

**E48:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-5-metilbenzamida,

**E49:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetilbenzamida,

**E50:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida,

**E51:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)benzamida

**E52:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dimetilbenzamida



**E53:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida,

**E54:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidino-5-carboxamida

**E55:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,2a]piridino-2-carboxamida,

**E56:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilbenzamida,

**E57:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-etilnicotinamida

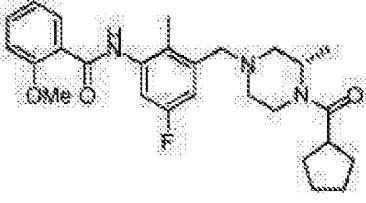
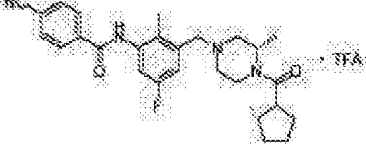
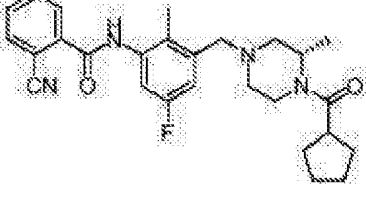
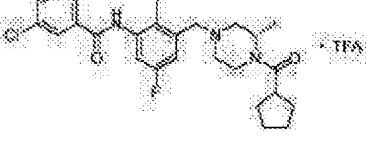
**E58:** (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E21		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,14 - 1,43 (m, 3H), 1,53 - 2,09 (m, 9H), 2,10 - 2,25 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,65 - 3,13 (m, 7H), 3,37 - 3,58 (m, 2H), 3,77 - 3,94 (m, 0,5H), 4,19 - 4,41 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 6,88 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -120,7, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ $_{\text{requer}}$ : 452, encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

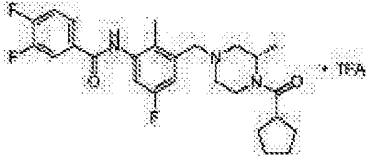
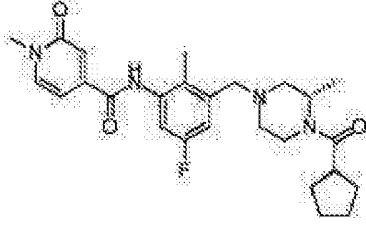
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E22		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,15 - 1,42 (m, 3H), 1,47 - 2,10 (m, 9H), 2,10 - 2,28 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,69 - 3,09 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 3H), 3,83 (d, 0,5H), 4,22 - 4,40 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 6,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,01 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -118,5, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 452, encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E23		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,42 (m, 3H), 1,54 - 2,26 (m, 10H), 2,35 (s, 3H), 2,71 - 3,09 (m, 4H), 3,35 - 3,58 (m, 3H), 3,78 - 3,91 (m, 0,5H), 4,23 - 4,39 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 6,93 (d, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 1H), 7,87 - 7,97 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,33 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -121,1, MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 439, encontrado 440 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E24		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,15 - 1,53 (m, 3H), 1,54 - 1,99 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,93 - 3,24 (m, 3H), 3,34 - 3,69 (m, 3H), 4,06 - 4,27 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,62 (sbr, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,57 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -116,9, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 466, encontrado 467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E25		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,19 - 1,52 (m, 3H), 1,54 - 1,99 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,89 - 3,28 (m, 3H), 3,35 - 3,70 (m, 3H), 4,10 - 4,30 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,64 (sbr, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,80 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,1, -116,8, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 452, encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

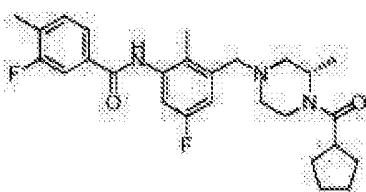
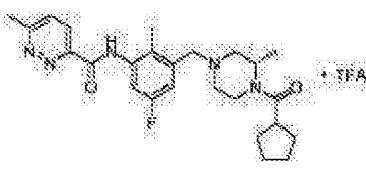
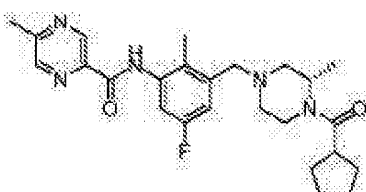
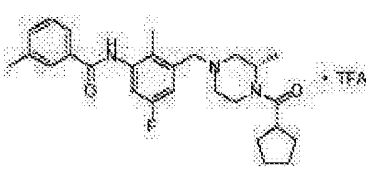
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E26		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,11 - 1,42 (m, 3H), 1,48 - 1,87 (m, 8H), 1,87 - 2,23 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,63 - 3,08 (m, 4H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 3,81 (d, 0,5H), 4,07 (s, 3H), 4,18 - 4,39 (m, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 0,5H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -118,5, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 467, encontrado 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E27		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,51 (m, 3H), 1,56 - 1,99 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,93 - 3,26 (m, 3,5H), 3,35 - 3,63 (m, 3H), 4,19 (d, 0,5H), 4,41 (s, 2H), 4,65 (sbr, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -78,8, -118,4, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 462, encontrado 463 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E28		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,19 - 1,43 (m, 3H), 1,53 - 1,98 (m, 8H), 1,98 - 2,30 (m, 5H), 2,71 - 3,11 (m, 4H), 3,35 - 3,65 (m, 3H), 3,86 (d, 0,5H), 4,25 - 4,40 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,68 (sbr, 0,5H), 6,99 - 7,11 (m, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 1H), 7,78 - 7,98 (m, 3H), 8,07 - 8,17 (m, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -118,8, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 462, encontrado 463 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E29		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,50 (m, 3H), 1,55 - 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,69 - 3,20 (m, 4H), 3,33 - 3,63 (m, 2H), 4,03 - 4,37 (m, 2,5H), 4,58 (sbr, 0,5H), 7,28 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -117,4, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ requer: 471, encontrado 472 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

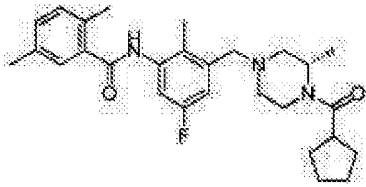
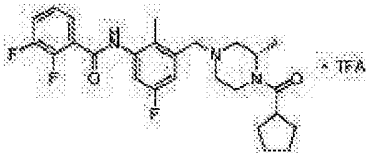
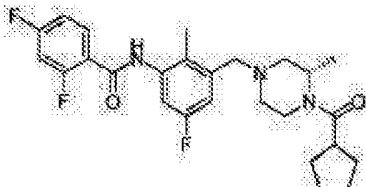
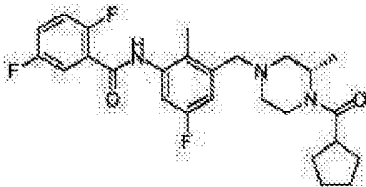
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E30		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,22 - 1,48 (m, 3H), 1,54 - 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,83 - 3,24 (m, 4H), 3,34 - 3,62 (m, 3H), 4,16 (d, 0,5H), 4,36 (sbr, 2H), 4,62 (sbr, 0,5H), 7,31 (t, 2H), 7,46 (q, 1H), 7,82 - 8,01 (m, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -117,3, -134,7 (d), -139,06 (d). MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E31		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,50 (m, 3H), 1,56 - 1,99 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 2,83 - 3,28 (m, 5H), 3,41 - 3,66 (m, 1H), 4,00 - 4,34 (m, 3H), 4,55 (sbr, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 2H), 8,01 (s, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -78,6, -118,9, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ , requer: 466, encontrado 467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E32		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,23 - 1,50 (m, 3H), 1,55 - 2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,88 - 3,25 (m, 3,5H), 3,34 - 3,67 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,18 (d, 0,5H), 4,39 (sbr, 2H), 4,64 (sbr, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,1, -117,1, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3$ requer: 468, encontrado 469 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E33		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,41 (m, 3H), 1,52 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,24 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,66 - 3,09 (m, 3,5H), 3,35 - 3,57 (m, 2,5H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 - 4,37 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 6,76 (d, 1H), 6,97 - 7,14 (m, 3H), 7,78 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,3, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3$ requer: 468, encontrado 469 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

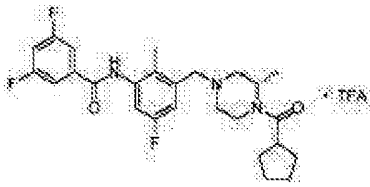
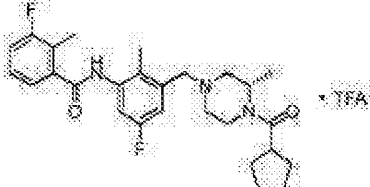
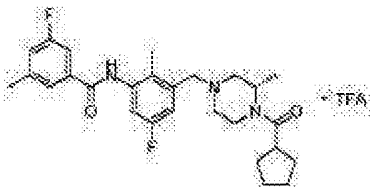
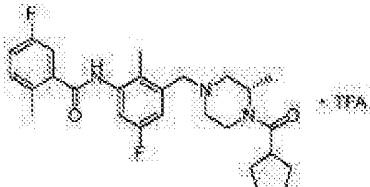
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E34		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,45 (m, 3H), 1,54 - 1,98 (m, 8H), 1,98 - 2,28 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,70 - 3,12 (m, 3,5H), 3,35 - 3,59 (m, 2,5H), 3,86 (d, 0,5H), 4,23 - 4,41 (m, 1H), 4,69 (sbr, 0,5H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -118,6, -119,5, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E35		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,31 (sbr, 3H), 1,54 - 1,99 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,91 - 3,28 (m, 4H), 3,35 - 3,69 (m, 2,5H), 4,19 (sbr, 0,5H), 4,42 (s, 2H), 4,64 (sbr, 0,5H), 4,94 (sbr, 0,5H), 7,26 (d, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -116,4, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 453, encontrado 454 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E36		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,40 (m, 4H), 1,50 - 1,94 (m, 9H), 1,94 - 2,29 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,70 - 3,10 (m, 4H), 3,35 - 3,60 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 - 4,37 (m, 1H), 4,50 (s, 1,5H), 7,00 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,21 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -118,7, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 453, encontrado 454 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E37		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,44 (m, 3H), 1,53 - 1,95 (m, 8H), 1,95 - 2,26 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,65 - 3,09 (m, 3H), 3,35 - 3,60 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,22 - 4,38 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,04 (dd, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -76,9, -119,8, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 451, encontrado 452 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

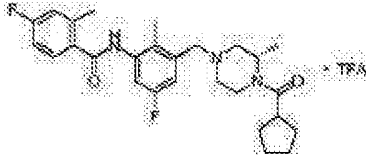
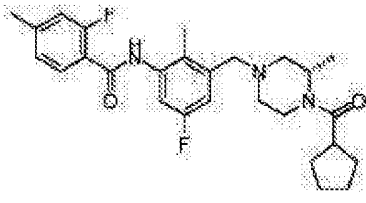
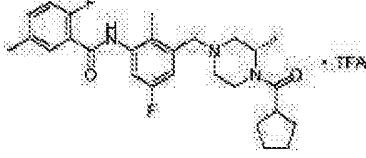
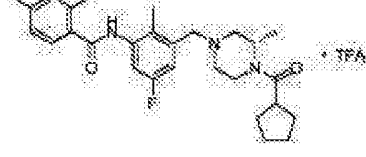
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E38		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,42 (m, 3H), 1,54 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,27 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 - 3,08 (m, 4H), 3,33 - 3,59 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 - 4,38 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,05 (d, 1H), 7,10 - 7,24 (m, 3H), 7,37 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,4, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 465, encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E39		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,50 (m, 3H), 1,54 - 2,01 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,56 - 3,25 (m, 5H), 3,41 - 3,63 (m, 1H), 4,11 (sbr, 2,5H), 4,53 (sbr, 1,5H), 7,22 (d, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,60 (t, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -117,4, -139,8 (d), -141,8 (d). MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E40		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,15 - 1,44 (m, 3H), 1,51 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67 - 3,09 (m, 4H), 3,34 - 3,60 (m, 2,5H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 - 4,39 (m, 1H), 4,40 - 4,72 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,85 - 7,98 (m, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -106,6 (d), -110,7 (d), -119,2, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E31		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,42 (m, 3H), 1,54 - 1,96 (m, 8H), 1,96 - 2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67 - 3,10 (m, 3,5H), 3,34 - 3,44 (m, 0,5H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 - 4,41 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,00 - 7,10 (m, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 3H), 7,50 - 7,61 (m, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,2, -119,7 (d), -121,2 (d). MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E42		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,21 - 1,48 (m, 3H), 1,55 - 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,59 - 3,27 (m, 5H), 3,42 - 3,60 (m, 1H), 4,16 (sbr, 3H), 4,55 (sbr, 1,5H), 4,82 - 4,97 (m, 0,5H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,56 - 7,63 (m, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,15, -77,18, -110,2, -117,6, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 473, encontrado 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E43		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,49 (m, 3H), 1,56 - 1,98 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,40 (d, 3H), 2,90 - 3,25 (m, 3,5H), 3,34 - 3,64 (m, 3H), 4,19 (sbr, 0,5H), 4,37 (s, 2H), 4,52 - 4,73 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,26 - 7,46 (m, 4H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -117,0, -117,5, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E44		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,51 (m, 3H), 1,55 - 2,01 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,79 - 3,19 (m, 3,5H), 3,34 - 3,65 (m, 2H), 4,05 - 4,39 (m, 3H), 4,49 - 4,68 (m, 1H), 4,82 - 5,03 (m, 0,5H), 7,21 (d, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -115,1, -117,4, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E45		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,49 (m, 3H), 1,55 - 1,99 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,75 - 3,22 (m, 3,5H), 3,35 - 3,63 (m, 2H), 4,04 - 4,40 (m, 3H), 4,44 - 4,69 (m, 2H), 4,83 - 5,05 (m, 0,5H), 7,16 (td, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 3H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -117,2, -119,0, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

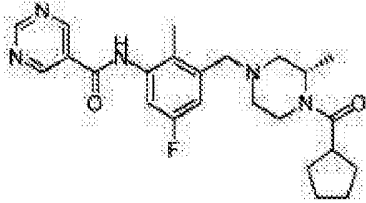
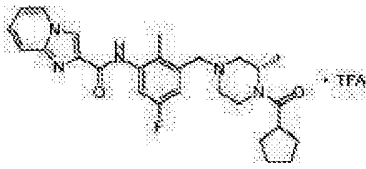
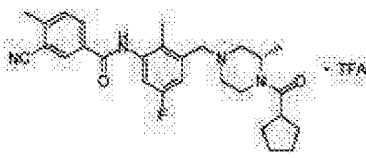
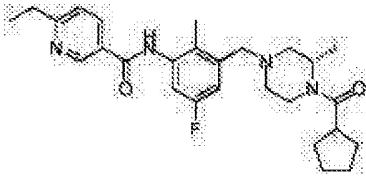
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E46		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,50 (m, 3H), 1,54 - 1,98 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,82 - 3,23 (m, 3,5H), 3,32 - 3,67 (m, 3H), 4,15 (sbr, 0,5H), 4,31 (s, 2H), 4,63 (sbr, 1H), 7,01 - 7,13 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -112,5, -117,3, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E47		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,43 (m, 3H), 1,51 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,67 - 3,08 (m, 3,5H), 3,32 - 3,43 (m, 0,5H), 3,43 - 3,58 (m, 2H), 3,83 (d, 0,5H), 4,22 - 4,37 (m, 1H), 4,49 (sbr, 0,5H), 4,67 (sbr, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,76 (t, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD $d_4$ ) $\delta$ -116,0, -119,2, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E48		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,50 (m, 3H), 1,55 - 2,01 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,46 - 2,93 (m, 2H), 2,96 - 3,27 (m, 4H), 3,48 (sbr, 1H), 3,81 - 4,22 (m, 2,5H), 4,49 (sbr, 0,5H), 7,09 - 7,26 (m, 2H), 7,34 - 7,48 (m, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -118,7, -120,8, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E49		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,21 - 1,50 (m, 3H), 1,56 - 2,00 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,74 - 3,24 (m, 4H), 3,36 - 3,66 (m, 2H), 4,14 (sbr, 0,5H), 4,29 (s, 2H), 4,59 (sbr, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,1, -117,3, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 465, encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E50		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,33 (sbr, 3H), 1,55 - 1,98 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,97 - 3,30 (m, 3H), 3,37 - 3,70 (m, 3H), 4,21 (sbr, 0,5H), 4,46 (s, 2H), 4,64 (sbr, 0,5H), 7,34 (dd, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,98 (t, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -113,0, -116,6, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 480, encontrado 481 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E51		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,43 (m, 3H), 1,54 - 1,93 (m, 8H), 1,95 - 2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,69 - 2,80 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,01 (s, 7H), 3,34 - 3,43 (m, 0,5H), 3,45 - 3,57 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 - 4,38 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,67 (sbr, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 3H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,6, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_2$ , requer: 480, encontrado 481 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E52		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,41 (m, 3H), 1,53 - 1,95 (m, 8H), 1,95 - 2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68 - 3,08 (m, 3,5H), 3,34 - 3,44 (m, 0,5H), 3,44 - 3,60 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 - 4,39 (d, 1H), 4,74 (sbr, 0,5H), 7,01 - 7,10 (m, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,5, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 465, encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E53		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,50 (m, 3H), 1,53 - 1,97 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,70 - 3,20 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,44 - 3,62 (m, 1H), 4,04 - 4,39 (m, 3H), 4,62 (sbr, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,91 - 8,00 (m, 3H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -108,5, -117,2, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 480, encontrado 481 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

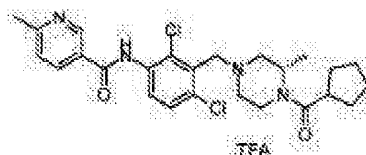
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E54		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,17 - 1,43 (m, 3H), 1,50 - 1,96 (m, 8H), 1,96 - 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,68 - 3,09 (m, 3,5H), 3,34 - 3,45 (m, 0,5H), 3,45 - 3,61 (m, 2H), 3,85 (d, 0,5H), 4,23 - 4,38 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,68 (sbr, 0,5H), 7,13 (ddd, 2H), 9,29 (s, 2H), 9,33 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,2, MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer: 439, encontrado 440 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E55		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,52 (m, 3H), 1,54 - 1,98 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,96 - 3,28 (m, 3H), 3,35 - 3,72 (m, 3H), 4,21 (sbr, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,68 (sbr, 1H), 7,18 - 7,34 (m, 2H), 7,62 - 7,82 (m, 3H), 8,56 - 8,71 (m, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -77,3, -116,5, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer: 477, encontrado 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E56		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,52 (m, 3H), 1,52 - 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,95 - 3,26 (m, 4H), 3,35 - 3,67 (m, 3H), 4,20 (sbr, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 7,32 (dq, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -117,0, MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 476, encontrado 477 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E57		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,43 (m, 6H), 1,54 - 1,95 (m, 8H), 1,95 - 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 - 3,10 (m, 5,5H), 3,34 - 3,44 (m, 0,5H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 - 4,39 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,10 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,4, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer: 466, encontrado 467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E58		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,15 - 1,43 (m, 3H), 1,53 - 1,90 (m, 8H), 1,90 - 2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 - 3,11 (m, 3,5H), 3,33 - 3,46 (m, 0,5H), 3,46 - 3,60 (m, 2H), 3,85 (d, 0,5H), 4,22 - 4,39 (m, 1H), 4,59 (s, 0,5H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -107,6, -121,7, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 480, encontrado 481 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplo 59**

**(S)-N-(2,4-dicloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E59)**

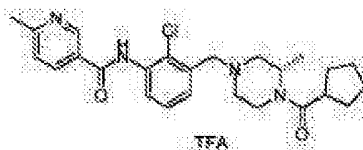


Foi adicionado dicloreto de oxalilo (34,3 mg, 0,270 mmol) a uma suspensão de ácido 6-metilnicotínico (37,0 mg, 0,270 mmol) e DMF cat. (0,1 mL) em DCM (2 mL) a 0°C e a reacção foi agitada durante 1h. Em seguida a mistura foi concentrada para dar o cloreto de acilo. Em seguida o cloreto de acilo foi adicionado a uma solução de (S)-(4-(3-amino-2,6-diclorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,270 mmol) em piridina (3 mL). A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em

epígrafe (8 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,34 (s.br., 3 H), 1,67 (m, 6 H), 1,84 (m, 3 H), 2,77 (s.br., 3 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,19 (s.br., 1 H), 3,40 (s.br., 2 H), 4,48 (d, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 8,62 (m, 1 H), 9,14 (s.br., 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,0, -114,0, MS (ES):  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$  requer 488; encontrado 489 (M+H $^+$ ).

### Exemplo 60

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, (E60)**

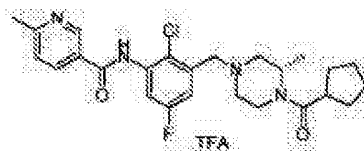


A uma solução de ácido 6-metilnicotínico (1,5 g, 10,94 mmol) em DCM (40 mL) com algumas gotas de DMF foi adicionado cloreto de oxalilo (1,596 mL, 18,23 mmol) gota a gota. A mistura reaccional foi agitada à TA durante mais 2 h. O solvente foi removido para dar cloreto de 6-metilnicotinoilo, HCl (1,8 g), que foi utilizado directamente para as reacções que se seguem. Uma mistura de (S)-(4-(3-amino-2-clorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (150 mg, 0,447 mmol), cloreto de 6-metilnicotinoilo, Cloridrato (94 mg, 0,491 mmol), e DIPEA (0,156 mL, 0,893 mmol) em DCM (3 mL) foram agitados à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para

dar o composto em epígrafe (45 m g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ , 400MHz): 1,31 (s.br., 3 H), 1,66 (m, 6 H), 1,85 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,57 (d, 2 H), 4,22 (s.br., 0,5 H), 4,61 (m, 2,5 H), 7,55 (t, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,63 (dd, 1 H), 9,14 (s, 1 H),  $\delta\text{F}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ , 376MHz): -77,2, MS (ES):  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$  requer 454; encontrado 455 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 61

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluorofenil)-6-metilnicotinamida, (E61)**

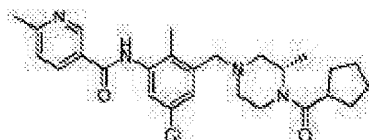


À solução de ácido 6-metilnicotínico (2 g, 14,58 mmol) em DCM (50 mL) com algumas gotas de DMF foi adicionado cloreto de oxalilo (2,55 mL, 29,2 mmol) gota a gota a  $0^\circ\text{C}$  utilizando um banho água gelada com agitação. Após a adição, a mistura reaccional resultante foi agitada durante mais 3 h. Em seguida o solvente foi removido por evaporador rotativo para dar cloreto de 6-metilnicotinoilo, cloridrato (3,1 g), que foi utilizado directamente sem qualquer purificação. À mistura de (S)-(4-(3-amino-2cloro-5-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,565 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (156 mg, 1,130 mmol) em ace-

tonitrilo (3 mL) foi adicionado cloreto de 6-metilnicotinoilo, cloridrato (119 mg, 0,622 mmol) à ta. A mistura reaccional resultante foi agitada de um dia para o outro. O sólido foi separado por filtração e o filtrado foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (99 mg).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,36 (s.br., 3 H), 1,69 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 8,65 (dd, 1 H), 9,14 (m, 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,3, -113,9, MS (ES):  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_2$  requer 472; encontrado 473 (M+H $^+$ ).

### Exemplo 62

**(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E62)**

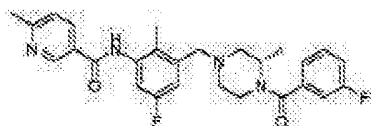


À solução de ácido 6-metilnicotínico (2 g, 14,58 mmol) em DCM (50 mL) com algumas gotas de DMF foi adicionado cloreto de oxalilo (2,55 mL, 29,2 mmol) gota a gota a 0°C utilizando banho de água gelada com agitação. Após a adição, a mistura reaccional resultante foi agitada durante mais 3 h. Em seguida o solvente foi removido por evaporador rotativo para dar cloreto de 6-metilnicotinoilo, cloridrato (3,1 g), que foi utilizado directamente sem

qualquer purificação. À mistura de (S)-(4-(3-amino-5cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (200 mg, 0,572 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 mg, 1,143 mmol) em acetonitrilo (3 mL) foi adicionado cloreto de 6-metilnicotinoilo, Cloridrato (121 mg, 0,629 mmol) à ta. A mistura reaccional resultante foi agitada de um dia para o outro. O sólido foi separado por filtração e o filtrado foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (62 mg). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,35 (d, 1 H), 1,62 (d, 2 H), 1,70 (s.br., 3 H), 1,80 (s.br., 3 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,31 (m, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 3,02 (d, 1 H), 3,50 (d, 3 H), 3,84 (m, 0,5 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,74 (m, 0,5 H), 7,30 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 9,00 (m, 1 H). MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 468; encontrado 469 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 63

**(S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorobenzoílo)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E63) (Exemplo de Referência)**

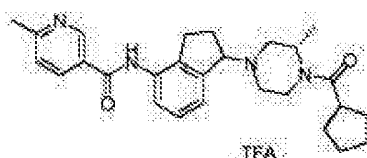


A uma solução de ácido 6-metilnicotínico (76 mg, 0,556 mmol), HOBT (102 mg, 0,668 mmol) e EDC (128 mg, 0,668 mmol) em THF (8 mL) foi adicionada (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofe-

nil)metanona (200 mg, 0,556 mmol) numa carga. A mistura reaccional foi agitada à TA de um dia para o outro. O resíduo foi purificado por MDAP. O solvente foi liofilizado para dar o composto em epígrafe (75 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,30 (m, 4 H), 2,24 (s.br., 4 H), 2,58 (s, 5 H), 3,26 (s.br., 3 H), 4,51 (s.br., 2 H), 4,93 (s.br., 3 H), 7,24 (s.br., 4 H), 7,31 (s.br., 3 H), 7,51 (m, 3 H), 8,26 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,13 (s.br., 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -110,9, -178,3, MS (ES):  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$  requer 478; encontrado 479 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Exemplo 64 (Exemplo de Referência)

**N-(1-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-4-il)-6-metilnicotinamida (E64)**



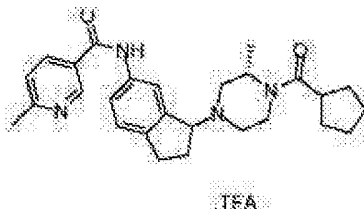
À solução de ((2S)-4-(4-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,305 mmol) e ácido 6-metilnicotínico (41,9 mg, 0,305 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado DIEA (0,107 mL, 0,611 mmol), HOBt (56,1 mg, 0,366 mmol) e em seguida EDC (70,2 mg, 0,366 mmol). A mistura reaccional foi agitada à TA de um dia para o outro. A reacção foi tratada com metanol (10 mL), e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (29 m g).  $^1\text{H-NMR}$



(MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,35 (m, 4 H), 1,62 (s.br., 3 H), 1,70 (s.br., 3 H), 1,82 (m, 4 H), 2,60 (m, 2 H), 2,76 (m, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 3,17 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H), 3,57 (s.br., 1 H), 3,67 (m, 1 H), 4,21 (s.br., 0,5 H), 4,67 (s.br., 0,5 H), 5,10 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,86 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 9,17 (s, 1 H).  $\delta$ F (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -77,2, MS (ES): C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 446; encontrado 447 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 65 (Exemplo de Referência)

**Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-metilnicotinamida, (E65)**

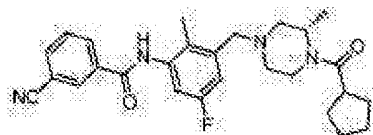


À solução de ((2S)-4-(6-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (150 mg, 0,458 mmol) e ácido 6-metilnicotínico (126 mg, 0,916 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado DIPEA (0,160 mL, 0,916 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (140 mg, 0,916 mmol) e em seguida cloridrato de N1-((etil-imino)metileno)-N3,N3dimetilpropano-1,3-diamina (176 mg, 0,916 mmol). A mistura reaccional foi agitada à TA durante 4 h. A mistura reaccional foi tratada com metanol (10 mL), e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o

composto em epígrafe (85 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 1,20 (dd, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,51 (s.br., 6 H), 1,71 (m, 3 H), 2,57 (m, 4 H), 2,94 (m, 6 H), 3,43 (s.br., 2 H), 4,10 (s.br., 0,5 H), 4,51 (s.br., 1 H), 4,79 (s.br., 0,5H), 5,06 (m, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 8,20 (s.br., 1 H), 8,28 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,54 (s.br., 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD $d_4$ , 376MHz): -74,3, MS (ES):  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$  requer 446; encontrado 447 (M+H $^+$ ).

### Exemplo 66

**(S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E66)**

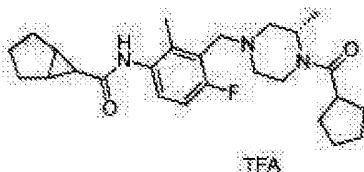


Uma mistura de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,3 mmol), HATU (125 mg, 0,33 mmol), ácido 3-cianobenzóico (48,5 mg, 0,33 mmol) e DIPEA (116 mg, 0,9 mmol) em DCM (2 mL) e DMF (2 mL) foi agitada à TA de um dia para o outro. Após a maior parte do solvente ser removido, o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (8 mg).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,65 (m, 6 H), 1,81 (m, 3 H), 1,91 (s.br., 1 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (d, 1 H), 3,00 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 3,85 (d, 0,5 H), 4,33 (m, 1 H), 4,67 (s.br., 0,5 H),

7,10 (m, 2 H), 7,73 (t, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H).  $\delta^F$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,4, MS (ES):  $C_{27}H_{31}FN_4O_2$  requer 462; encontrado 463 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 67

**Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxamida, (E67)**



Uma mistura de (S)-(4-(3-amino-6-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,6 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol), ácido biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (76 mg, 0,6 mmol) e DIPEA (233 mg, 1,799 mmol) em DCM (3 mL) e DMF (3 mL) foi agitado à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (137 m g).  $^1H$ -NMR (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,24 (m, 3 H), 1,41 (m., 1 H), 1,67 (m, 7 H), 1,87 (m, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 3,04 (m, 3 H), 3,45 (t, 3 H), 4,14 (s.br., 0,5 H), 4,42 (m., 2 H), 4,62 (s.br., 0,5 H), 7,12 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H).  $\delta^F$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,6, -116,5, MS (ES):  $C_{26}H_{36}FN_3O_2$  requer 441; encontrado 442 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplos 68-108**

Os Exemplos 68-108 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 67.

**E68:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(2-cloro-3-{[(3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-acetamida,

**E69:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(2-cloro-3-{[(3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2,6-difluorobenzamida

**E70:** N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida,

**E71:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-fluorociclopentanocarboxamida,

**E72:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-fenilpropanamida,

**E73:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-fenilciclopropanocarboxamida,

**E74:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida,

**E75:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida,

**E76:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida,

**E77:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilpropanamida

**E78:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-2-fenilacetamida,

**E79:** Sal do ácido trifluoroacético de trans-N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

**E80:** Sal do ácido trifluoroacético de (R)-N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida,

**E81:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)propanamida,

**E82:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxamida,

**E83:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

**E84:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxamida,

**E85:** (R)-N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilpropanamida

**E86:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxamida,

**E87:** Sal do ácido trifluoroacético de (S,Z)-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-3fenilacrilamida,

**E88:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fenilpropanamida,

**E89:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida,

**E90:** Sal do ácido trifluoroacético de (1S,2S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilciclopropano-carboxamida,

**E91:** (S)-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-ciclopropilacetamida

**E92:** Sal do ácido trifluoroacético de (1S,2S)-N-(2-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

**E93:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(2-cloro-3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-fenilpropanamida,

**E94:** N-(2-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)bicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxamida

**E95:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanamida,

**E96:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)propanamida,

**E97:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metoxifenil)propanamida,

**E98:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)propanamida,

**E99:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,3-difluorociclobutanocarboxamida,

**E100:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclopentanocarboxamida,

**E101:** N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)biciclo-[3,1,0]hexano-6-carboxamida

**E102:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fenoxiacetamida,

**E103:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilbenzamida

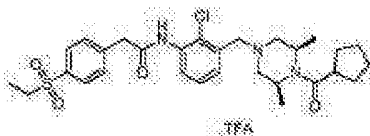
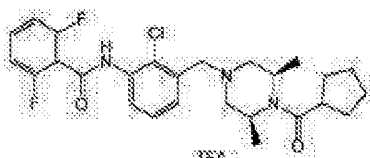
**E104:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida,

**E105:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)propanamida,

**E106:** (S)-3-acetil-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-benzamida

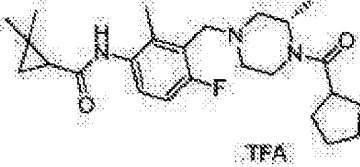
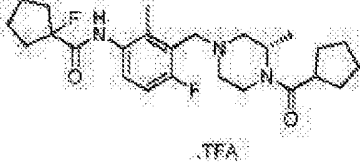
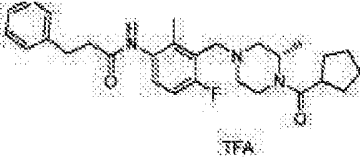
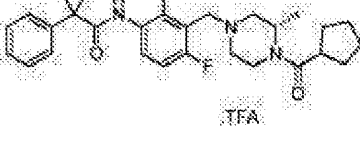
**E107:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(metoximetil)benzamida

**E108:** Sal do ácido fórmico N-(3-((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorociclopentanocarboxamida,

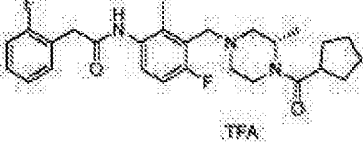
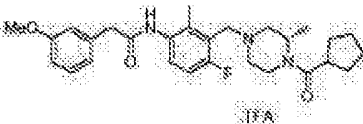
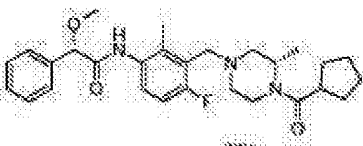
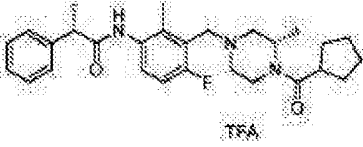
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E68		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz) 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,57-4,37 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,25 (sbr, 2H), 3,09 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,76--1,51 (m, 8H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (t, 3H, J = 7,4 Hz). $\delta^F$ (MeOD $d_4$ , 376MHz): - 77,3, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ requer 559; encontrado 560 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E69		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz) 7,76 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 4,55 (sbr, 2H), 4,24 (sbr, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,77--1,52 (m, 8H), 1,31 (m, 6H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -115,0, -116,3, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 489; encontrado 490 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



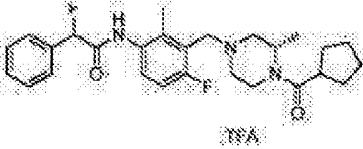
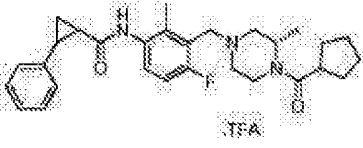
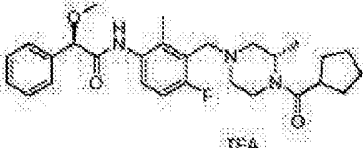
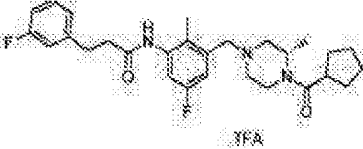
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E70		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,87 (dd, 1 H), 1,13 (t, 1 H), 1,24 (m, 6 H), 1,29 (s.br., 2 H), 1,41 (m, 1H), 1,65 (m, 3 H), 1,73 (dd, 3 H), 1,85 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (m, 3 H), 3,47 (t, 3 H), 4,16 (m., 0,5 H), 4,44 (s.br., 2 H), 4,64 (s.br., 1 H), 4,96 (m., 0,5 H), 7,14 (t, 1 H), 7,38 (dd, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -114,8, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 429; encontrado 430 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E71		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 3 H), 1,64 (m, 3H), 1,72 (s.br., 2 H), 1,94 (m, 10 H), 2,14 (m, 4 H), 2,28 (dd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 3,03 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,46 (m, 3 H), 4,14 (m, 0,5 H), 4,40 (s.br., 2 H), 4,61 (s.br., 0,5 H), 7,17 (t, 1 H), 7,42 (dd, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -114,3, -150,6, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 447; encontrado 448 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E72		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (s.br., 2 H), 1,40 (s.br., 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,72 (s.br., 2 H), 1,84 (d, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H), 3,36 (s.br., 1 H), 3,48 (m, 1 H), 4,12 (m, 0,5 H), 4,30 (s.br., 2 H), 4,58 (s.br., 0,5 H), 7,09 (t, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,28 (m, 4 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,0, -114,8, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 465; encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E73		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,24 (m, 4 H), 1,37 (s.br., 1 H), 1,62 (m, 5 H), 1,83 (s.br., 5 H), 2,14 (s, 3 H), 3,02 (s.br., 2 H), 4,23 (m, 2,5 H), 4,55 (s.br., 0,5 H), 7,08 (t, 1 H), 7,42 (m, 4 H), 7,57 (d, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 447; encontrado 448 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

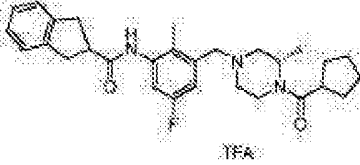
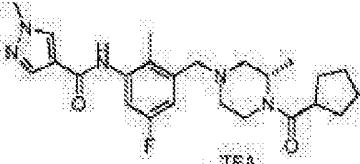
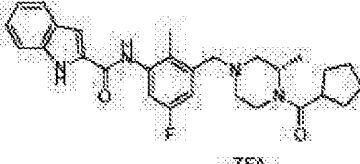
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E74		<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> , 400MHz): 1,39 (s.br., 3 H), 1,71 (s.br., 8 H), 2,32 (s, 3 H), 3,07 (m, 3 H), 3,46 (d, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,12 (m, 0,5 H), 4,37 (s.br., 2 H), 4,60 (s.br., 0,5 H), 7,14 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H). δF (MeOD-d <sub>4</sub> , 376MHz): -77,3, -119,1, MS (ES): C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> requer 469; encontrado 470 (M+H <sup>+</sup> ).
E75		<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> , 400MHz): 1,27 (s.br., 3 H), 1,63 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 3,45 (t, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,79 (m, 3 H), 4,13 (m, 0,5H), 4,42 (s.br., 2 H), 4,64 (m, 0,5H), 6,84 (m, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,41 (dd, 1 H). δF (MeOD-d <sub>4</sub> , 376MHz): -79,4, -116,7, MS (ES): C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> requer 481; encontrado 482 (M+H <sup>+</sup> ).
E76		<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> , 400MHz): 1,14 (d, 2 H), 1,26 (d, 1 H), 1,72 (m, 8 H), 1,93 (m, 1 H), 2,03 (s.br., 1 H), 2,19 (m, 4 H), 2,72 (m, 2 H), 2,98 (s.br., 1 H), 3,51 (m, 5 H), 3,79 (d, 0,5 H), 4,25 (s.br., 1 H), 4,63 (s.br., 0,5 H), 4,83 (s, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,38 (m, 3 H), 7,54 (d, 2 H). δF (MeOD-d <sub>4</sub> , 376MHz): -77,3, -114,7, MS (ES): C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> requer 481; encontrado 482 (M+H <sup>+</sup> ).
E77		<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> , 400MHz): 1,03 (d, 2 H), 1,16 (d, 1 H), 1,44 (d, 3 H), 1,68 (d, 9 H), 2,08 (m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 2,88 (s.br., 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,78 (q, 1 H), 4,15 (s.br., 0,5H), 4,53 (m, 0,5 H), 6,80 (t, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,34 (d, 2 H). δF (MeOD-d <sub>4</sub> , 376MHz): -77,3, -114,7, MS (ES): C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> requer 465; encontrado 466 (M+H <sup>+</sup> ).

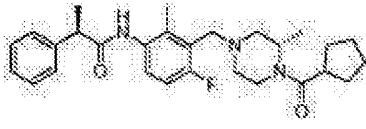
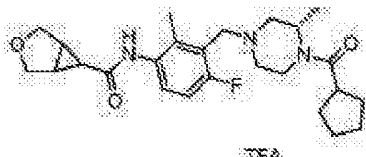
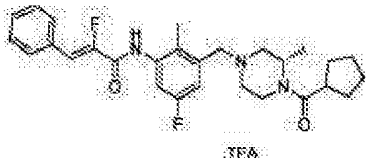
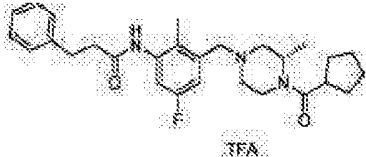
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E78		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,04 (d, 2 H), 1,18 (m, 1 H), 1,64 (m, 9 H), 2,09 (m, 4 H), 2,64 (m, 3 H), 2,87 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,67 (s.br., 0,5 H), 4,15 (s.br., 1 H), 4,53 (s.br., 0,5 H), 6,78 (t, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,24 (m, 0,5 H), 7,32 (m, 3 H), 7,35 (m, 0,5 H), 7,52 (d, 2 H). $\delta^{\text{F}}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -76,9, -122,7, -168,8, -177,8, -177,9, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 469; encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E79		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 2 H), 1,40 (ddd, 2 H), 1,62 (m, 6 H), 1,85 (m, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 3,09 (m, 3 H), 3,46 (t, 3 H), 4,17 (d, 0,5 H), 4,44 (s.br., 2 H), 4,63 (s.br., 0,5 H), 7,18 (m, 4 H), 7,30 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H). $\delta^{\text{F}}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -114,7, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 477; encontrado 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E80		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,14 (d, 2 H), 1,26 (d, 1 H), 1,79 (m, 9 H), 2,21 (m, 4 H), 2,97 (m, 4 H), 3,49 (m, 5 H), 3,79 (d, 0,5 H), 4,27 (m, 1 H), 4,63 (s.br., 0,5 H), 4,83 (s, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,54 (m, 2 H). $\delta^{\text{F}}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,0, -114,0, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 481; encontrado 482 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E81		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20 (d, 2 H), 1,33 (d, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,79 (d, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,74 (m, 4 H), 2,90 (t, 1 H), 3,03 (m, 3 H), 3,37 (m, 1 H), 3,42 (s.br., 2 H), 3,80 (s.br., 0,5 H), 4,28 (s.br., 1 H), 4,64 (s.br., 0,5 H), 6,97 (m, 4 H), 7,09 (d, 1 H), 7,28 (m, 1 H). $\delta^{\text{F}}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -76,9, -115,6, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 483; encontrado 484 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

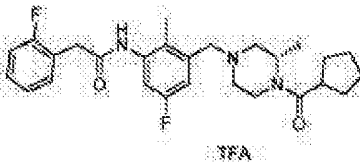
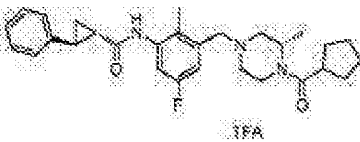
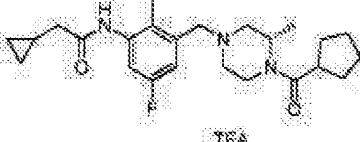
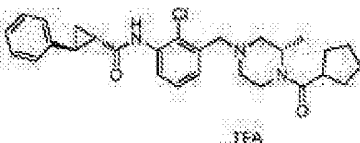
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E82		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,62 (s.br., 2 H), 1,69 (s.br., 3 H), 1,79 (d, 3 H), 1,90 (s.br., 1 H), 2,03 (s.br., 1 H), 2,13 (s.br., 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,68 (s.br., 1 H), 2,81 (s.br., 1 H), 2,99 (s.br., 1 H), 3,25 (m, 4 H), 3,50 (m, 3 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,29 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,97 (d, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,20 (d, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,3, -117,1, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer 477; encontrado 478 (M+H <sup>+</sup> ).
E83		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,05 (d, 1 H), 1,23 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,66 (s.br., 6 H), 1,79 (s.br., 3 H), 2,04 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,02 (d, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,84 (d, 0,5 H), 3,95 (s, 3 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 7,01 (m, 2 H), 7,99 (s.br., 1 H), 8,16 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,6, MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer 441; encontrado 442 (M+H <sup>+</sup> ).
E84		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,36 (m, 1 H), 1,71 (m, 9 H), 2,03 (s.br., 1 H), 2,19 (s.br., 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,74 (s.br., 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,00 (s.br., 1 H), 3,50 (s.br., 2 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,49 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 7,08 (m, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): 76,9, -119,5, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer 476; encontrado 477 (M+H <sup>+</sup> ).

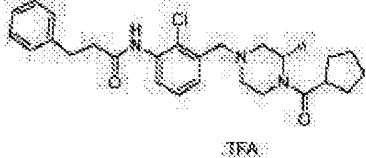
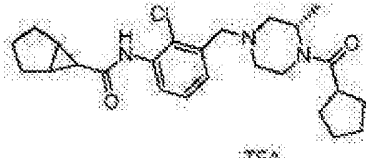
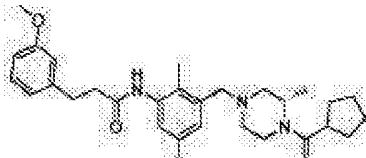
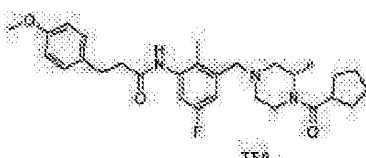
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E85		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,11 (d, 2 H), 1,24 (d, 1 H), 1,53 (d, 3 H), 1,68 (m, 8 H), 1,94 (m, 2 H), 2,14 (m., 4 H), 2,65 (t, 1 H), 2,74 (d, 1 H), 2,83 (t, 0,5 H), 2,97 (dt, 1 H), 3,22 (t, 0,5 H), 3,46 (m, 2 H), 3,75 (d, 0,5 H), 3,88 (q, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,62 (s.br., 0,5 H), 6,88 (t, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,33 (t, 2 H), 7,43 (d, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -120,7, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 465; encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E86	 TFA	$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,15 (d, 2 H), 1,28 (d, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,80 (m, 4 H), 1,93 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,20 (m, 3 H), 2,35 (m, 3 H), 2,69 (m, 1 H), 2,79 (d, 1 H), 2,87 (t, 0,5 H), 3,01 (m, 1 H), 3,28 (m, 0,5 H), 3,52 (m, 2 H), 3,79 (m, 2,5 H), 3,96 (d, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,91 (t, 1 H), 7,23 (m, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 77,1, -114,2, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 443; encontrado 444 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E87	 TFA	$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,70 (s.br., 5 H), 2,05 (s.br., 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,73 (d, 1 H), 2,83 (d, 3 H), 3,00 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,28 (m, 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,85 (m, 2 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -129,2, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 481; encontrado 482 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E88	 TFA	$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 6 H), 1,79 (m, 2 H), 2,06 (s, 4 H), 2,16 (m, 1 H), 2,71 (m, 3 H), 2,81 (d, 1 H), 3,02 (m, 3 H), 3,43 (s.br., 2 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,28 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,95 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,29 (m, 4 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, - 117,3, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 465; encontrado 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

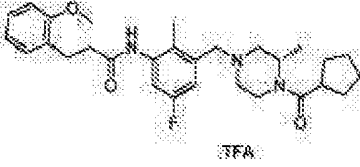
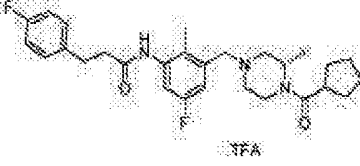
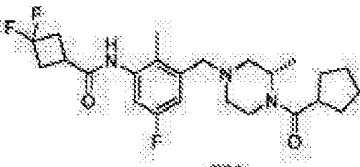
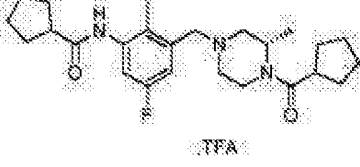
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E89		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,78 (m, 3 H), 1,96 (s.br., 1 H), 2,04 (d, 1 H), 2,16 (m, 4 H), 2,71 (t, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 3,80 (d, 0,5 H), 4,28 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -116,9, -118,9, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 469; encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E90		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,35 (s.br., 2 H), 1,61 (s.br., 6 H), 1,79 (m, 2 H), 2,03 (s.br., 1 H), 2,17 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,48 (s.br., 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,46 (s.br., 2 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,29 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 7,28 (t, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -117,1, MS (ES): $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 477; encontrado 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E91		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,29 (d, 2 H), 0,61 (d, 2 H), 1,15 (m, 1 H), 1,22 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,00 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,23 (m, 3 H), 2,31 (d, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,99 (m, 1,5 H), 3,43 (m, 2,5 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,31 (m, 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 6,98 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,4, MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 415; encontrado 416 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E92		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,62 (m, 7 H), 1,83 (s.br., 3 H), 2,24 (s.br., 1 H), 2,51 (dt, 1 H), 3,03 (d, 2 H), 3,14 (s.br., 2 H), 3,45 (s.br., 3 H), 4,16 (m, 0,5 H), 4,43 (m, 2 H), 4,62 (s.br., 1 H), 4,98 (m, 0,5 H), 7,19 (m, 3 H), 7,29 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 479; encontrado 480 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)


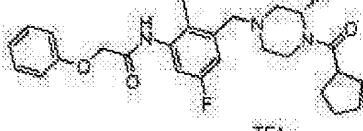
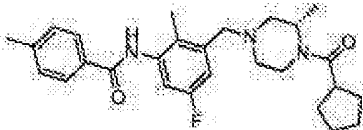
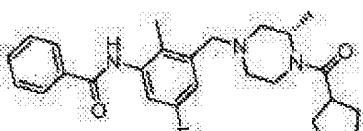
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E93		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,28 (s.br., 2 H), 1,43 (m, 1 H), 1,64 (m, 6 H), 1,83 (s.br., 3 H), 2,78 (m, 2 H), 3,03 (t, 5 H), 4,16 (s.br., 0,5H), 4,38 (m, 2 H), 4,60 (s.br., 1 H), 4,99 (s.br., 0,5H), 7,19 (m, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,43 (t, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 467; encontrado 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E94		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,25 (d, 3 H), 1,38 (d, 2 H), 1,66 (m, 6 H), 1,85 (m, 11 H), 2,11 (s.br., 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (s.br., 1 H), 3,02 (d, 2 H), 3,39 (s.br., 0,5 H), 3,61 (m, 2 H), 3,83 (s.br., 0,5 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 1 H), 7,27 (t, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H). MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requer 443; encontrado 444 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E95		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 1,61 (s.br., 2 H), 1,70 (s.br., 6 H), 2,07 (s, 3 H), 2,72 (t, 3 H), 2,99 (t, 4 H), 3,43 (s.br., 2 H), 3,77 (s, 3,5 H), 4,29 (m, 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,76 (d, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,96 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -118,2, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 495; encontrado 496 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E96		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 3 H), 1,64 (m, 2 H), 1,72 (s.br., 3 H), 1,84 (dd, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,97 (t, 3 H), 3,03 (m, 2 H), 3,41 (s.br., 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,15 (m, 0,5 H), 4,31 (d, 2 H), 4,59 (s.br., 0,5 H), 6,85 (d, 2 H), 7,18 (m, 4 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -117,3, MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 495; encontrado 496 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

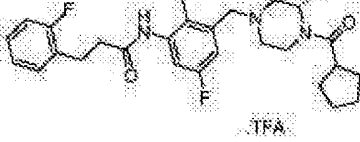
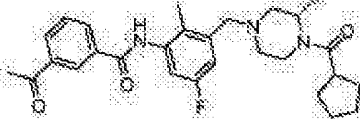
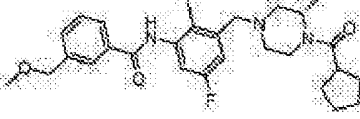
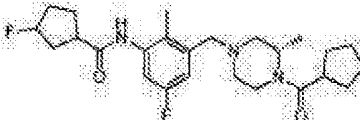
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E97		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (s.br., 3 H), 1,64 (m, 2 H), 1,72 (s.br., 3 H), 1,83 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,72 (t, 2 H), 3,02 (t, 4 H), 3,51 (s.br., 0,5 H), 3,85 (s, 3 H), 4,23 (s.br., 2 H), 4,58 (s.br., 0,5 H), 6,86 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,18 (m, 4 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -117,6, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 495; encontrado 496 (M+H <sup>+</sup> ).
E98		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (s.br., 2 H), 1,39 (s.br., 1 H), 1,64 (s.br., 4 H), 1,83 (s.br., 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,03 (m, 5 H), 3,52 (s.br., 1 H), 4,13 (s.br., 0,5 H), 4,27 (s.br., 2 H), 4,59 (s.br., 0,5 H), 7,02 (t, 2 H), 7,18 (t, 2 H), 7,29 (dd, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -117,4, -119,2, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 483; encontrado 484 (M+H <sup>+</sup> ).
E99		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,28 (s.br., 2 H), 1,41 (s.br., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (s.br., 2 H), 1,84 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 (m, 5 H), 3,03 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 4,15 (s.br., 0,5 H), 4,35 (s.br., 2 H), 4,62 (s.br., 0,5 H), 7,25 (m, 1 H), 7,33 (dd, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,0, -83,7, -84,2, -98,7, -99,2, -117,1, MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ requer 451; encontrado 452 (M+H <sup>+</sup> ).
E100		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,28 (s.br., 2 H), 1,40 (s.br., 1 H), 1,68 (m, 7 H), 1,83 (m, 8 H), 2,01 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,92 (quin, 1 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,15 (s.br., 1 H), 3,37 (d, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,54 (s.br., 0,5 H), 4,15 (s.br., 0,5 H), 4,36 (s.br., 2 H), 4,62 (s.br., 1 H), 7,25 (t, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,7, -117,3, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 429; encontrado 430 (M+H <sup>+</sup> ).



(continuação)

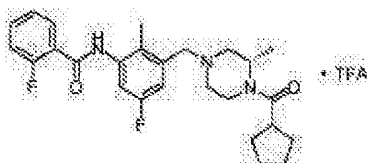
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E101		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,22 (d, 3 H), 1,34 (d, 1 H), 1,62 (m, 3 H), 1,69 (s.br., 5 H), 1,86 (m, 10 H), 2,00 (m, 1 H), 2,16 (d, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 3,43 (m, 3 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,29 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 6,94 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,6, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 441; encontrado 442 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E102		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (s.br., 2 H), 1,37 (s.br., 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,72 (s.br., 3 H), 1,83 (s.br., 4 H), 2,22 (s, 3 H), 3,04 (m, 3 H), 3,48 (s.br., 1 H), 4,23 (s.br., 3 H), 4,57 (s.br., 1 H), 7,05 (m, 3 H), 7,21 (d, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,3, -117,2, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 467; encontrado 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E103		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,24 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,65 (m, 6 H), 1,81 (m, 3 H), 2,02 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (m, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 2,86 (d, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,85 (d, 0,5 H), 4,32 (m, 1 H), 4,67 (s.br., 0,5 H), 7,09 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,87 (m, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,6, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 451; encontrado 452 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E104		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,30 (s.br., 2 H), 1,43 (s.br., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (s.br., 3 H), 1,85 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,06 (m, 3 H), 3,41 (d, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 3,57 (s.br., 1 H), 4,17 (s.br., 0,5 H), 4,41 (s.br., 2 H), 4,64 (s.br., 0,5 H), 7,32 (d, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,99 (d, 2 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -117,1, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer 437; encontrado 438 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E105		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,27 (s.br., 2 H), 1,40 (s.br., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (s.br., 2 H), 1,84 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,77 (t, 2 H), 3,06 (m, 5 H), 3,35 (d, 1 H), 3,43 (d, 1 H), 3,48 (s.br., 1 H), 4,15 (s.br., 0,5 H), 4,33 (s.br., 2 H), 4,62 (s.br., 0,5 H), 7,09 (m, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 7,30 (q, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -117,3, -120,5, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 483; encontrado 484 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E106		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,30 (m, 4 H), 1,61 (d, 3 H), 1,70 (s.br., 3 H), 1,80 (s.br., 3 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,38 (t, 1 H), 3,51 (d, 2 H), 3,84 (m, 0,5 H), 4,32 (m, 1 H), 4,67 (m, 0,5 H), 7,10 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 115,9, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 479; encontrado 480 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E107		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,29 (s.br., 1 H), 1,35 (d, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,70 (s.br., 4 H), 1,80 (s.br., 3 H), 1,91 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 2,28 (s, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 3,00 (m, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,49 (s.br., 3 H), 3,82 (d, 0,5 H), 4,33 (m, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 7,09 (m, 3 H), 7,50 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 119,3, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer 481; encontrado 482 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E108		$\delta\text{H}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,3 (m, 3H), 1,5-2 (m, 8H), 2,1 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 3,5-4,1 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -121, - 75,9- -74, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer 447; encontrado 448 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplos 109**

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida, (E109)



Foi adicionada (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol) a uma mistura de ácido 2-fluorobenzóico (33,6 mg, 0,24 mmol), HATU (109 mg, 0,288 mmol) e DIPEA (93 mg, 0,720 mmol) em DMF (5 mL) à ta. A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após verificação por LCMS, a reacção estava completa. A mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe (34 mg, rendimento de 23,64 %) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,18 - 1,54 (m, 4H), 1,54 - 2,01 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,92 - 3,28 (m, 3H), 3,36 - 3,67 (m, 3H), 4,10 - 4,30 (m, 0,5H), 4,43 (s, 2H), 4,65 (sbr, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -77,2, -115,5, -116,8, MS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  requer: 455, encontrado 456 (M+H $^+$ ).

**Exemplos 110-124**

Os Exemplos 110-124 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 109.

**E110:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida,

**E111:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida,

**E112:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-metoxibenzamida,

**E113:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetra-hidrofuran-3-carboxamida,

**E114:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-4-cloro-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida,

**E115:** Sal do ácido trifluoroacético de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetra-hidro-2H-piran-3-carboxamida,

**E116:** (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetra-hidrofuran-3-carboxamida

**E117:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida

**E118:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilbenzamida

**E119:** (S)-4-cloro-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-benzamida

**E120:** (S)-2-cloro-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-benzamida

**E121:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metoxi-benzamida

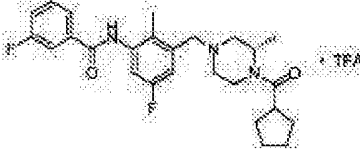
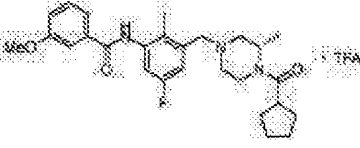
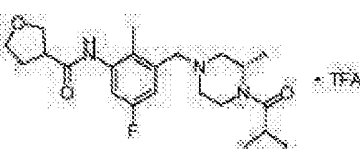
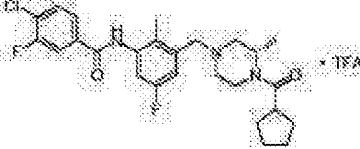
**E122:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluoro-3-metilbenzamida

**E123:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilthiazole-5-carboxamida,

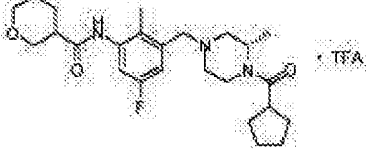
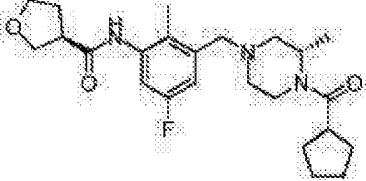
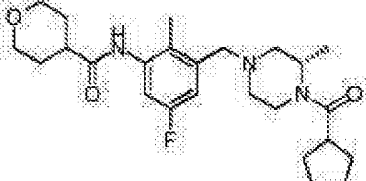
**E124:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida.

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E110		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,52 (m, 4H), 1,53 - 2,00 (m, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,80 - 3,26 (m, 4H), 3,35 - 3,61 (m, 3H), 4,11 - 4,24 (m, 0,5H), 4,24 - 4,49 (m, 2H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 4H), 8,00 - 8,10 (m, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,2, -109,4, -117,2, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $_{\text{requer}}$ : 455, encontrado 456 (M+H $^+$ ).

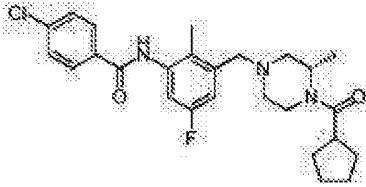
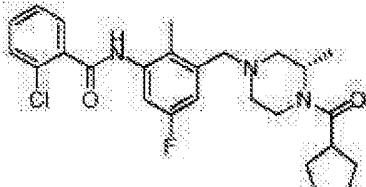
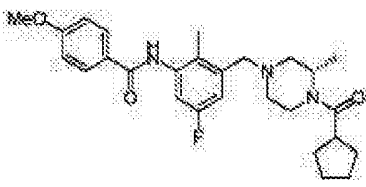
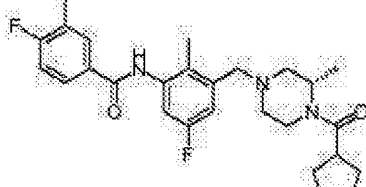
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E111		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,42 (m, 4H), 1,52 - 1,88 (m, 13H), 1,86 - 2,27 (m, 3H), 2,28 (s, 4H), 2,67 - 3,10 (m, 5H), 3,32 - 3,44 (m, 1H), 3,43 - 3,58 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 4,21 - 4,39 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 7,06 (t, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (q, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -76,9, -114,4, -119,6, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 455, encontrado 456 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E112		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,22 - 1,52 (m, 3H), 1,56 - 2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,83 - 3,26 (m, 3H), 3,34 - 3,63 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,07 - 4,26 (m, 0,5H), 4,36 (s, 2H), 4,62 (sbr, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -74,9, -76,7, -78,6, -118,8, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 467, encontrado 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E113		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,18 - 1,42 (m, 4H), 1,55 - 2,11 (m, 8H), 2,11 - 2,28 (m, 5H), 2,67 - 2,90 (m, 2H), 2,90 - 3,08 (m, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 3H), 3,35 - 3,57 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 4,05 (t, 1H), 4,23 - 4,38 (m, 1H), 4,66 (sbr, 0,5H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -76,9, -119,5, MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 431, encontrado 432 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E114		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,20 - 1,49 (m, 3H), 1,55 - 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,68 - 3,20 (m, 4H), 3,37 - 3,60 (m, 2H), 4,05 - 4,44 (m, 3H), 4,58 (sbr, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -73,7, -75,6, -77,2, -116,3, -117,3, MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requer: 489, encontrado 490 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
<b>E115</b>		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,28 (dd, 3H), 1,52 - 2,19 (m, 13H), 2,22 (s, 3H), 2,66 - 3,09 (m, 4H), 3,33 - 3,55 (m, 4H), 3,63 (t, 1H), 3,86 (dd, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -73,8, -75,6, -77,0, -119,6, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 445, encontrado 446 (M+H $^+$ ).
<b>E116</b>		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,45 (m, 3H), 1,53 - 2,19 (m, 10H), 2,17 - 2,36 (m, 6H), 2,64 - 3,15 (m, 4H), 3,42 - 3,62 (m, 3H), 3,79 - 4,16 (m, 5H), 4,23 - 4,39 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,6, MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 431, encontrado 432 (M+H $^+$ ).
<b>E117</b>		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,13 - 1,41 (m, 3H), 1,51 - 1,93 (m, 11H), 1,96 - 2,19 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,66 - 3,08 (m, 5H), 3,35 - 3,59 (m, 5H), 3,84 (d, 0,5H), 4,02 (d, 2H), 4,18 - 4,38 (m, 1H), 4,66 (sbr, 0,5H), 6,98 (d, 1H), 7,05 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -119,6, MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ requer: 445, encontrado 446 (M+H $^+$ ).
<b>E118</b>		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,48 (m, 3H), 1,51 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 - 3,11 (m, 4H), 3,35 - 3,61 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 - 4,40 (m, 1H), 4,56 - 4,72 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,55 (d, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -120,9, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requer: 451, encontrado 452 (M+H $^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E119		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,16 - 1,43 (m, 3H), 1,54 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,25 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 - 3,09 (m, 4H), 3,33 - 3,57 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 4,24 - 4,39 (m, 1H), 4,57 - 4,73 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,96 (d, 2H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -120,9, MS (ESI) C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> requer: 471, encontrado 472 (M+H <sup>+</sup> ).
E120		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,16 - 1,41 (m, 3H), 1,52 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66 - 3,11 (m, 4H), 3,33 - 3,59 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 - 4,38 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,07 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,41 - 7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -119,3, MS (ESI) C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> requer: 471, encontrado 472 (M+H <sup>+</sup> ).
E121		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,20 - 1,41 (m, 3H), 1,54 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,68 - 3,10 (m, 4H), 3,35 - 3,56 (m, 3H), 3,80 - 3,86 (m, 0,5H), 3,88 (s, 3H), 4,24 - 4,38 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,01 - 7,13 (m, 4H), 7,95 (d, 2H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -119,6, MS (ESI) C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> requer: 467, encontrado 468 (M+H <sup>+</sup> ).
E122		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,15 - 1,43 (m, 3H), 1,55 - 1,94 (m, 8H), 1,94 - 2,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,69 - 2,82 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,91 - 3,10 (m, 1,5H), 3,33 - 3,45 (m, 0,5H), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 - 4,37 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,07 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,89 (d, 1H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -114,2, -119,5, MS (ESI) C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> requer: 469, encontrado 470 (M+H <sup>+</sup> ).

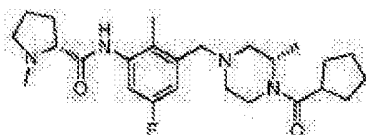


(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E123		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,19 - 1,46 (m, 3H), 1,54 - 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,81 - 3,15 (m, 4H), 3,48 (sbr, 1H), 4,07 - 4,36 (m, 3H), 4,58 (sbr, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 8,32 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -73,9, -75,8, -77,3, -117,2, MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ requer: 458, encontrado 459 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E124		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,51 (m, 3H), 1,51-2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,43 - 2,94 (m, 2H), 2,98 - 3,29 (m, 3,5H), 3,48 (sbr, 1H), 4,02 (sbr, 2,5H), 4,49 (sbr, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,16 - 7,32 (m, 2H), 7,64 - 7,86 (m, 2H), 8,09 - 8,25 (m, 2H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -112,6, -118,3, MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ requer: 487, encontrado 488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplos 125**

**(R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrolidino-2-carboxamida (E125)**

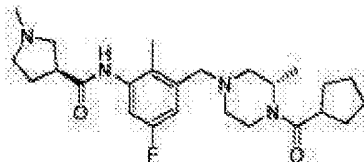


A uma solução de (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidino-2-carboxamida (129 mg, 0,3 mmol) e formaldeído (48,6 mg, 0,599 mmol) em DCM (30 mL) foi

adicionado AcOH (8,58 mL, 0,15 mmol). Após agitação à TA durante meia hora, foi adicionado de sódio triacetoxiborohidreto (95 mg, 0,449 mmol) e a mistura foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi tratada com água, lavada com solução sat. de NaHCO<sub>3</sub>, a fase orgânica foi seca e evaporada, o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (28 m g) como um sólido branco. <sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,35 (d, 1 H), 1,88 (m, 13 H), 2,16 (dd, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 2,49 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 3,03 (m, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,29 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H). δF (MeOD-d<sub>4</sub> 376MHz): -118,9, MS (ES): C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 444; encontrado 445 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplos 126

**(S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrolidina-3-carboxamida (E126)**

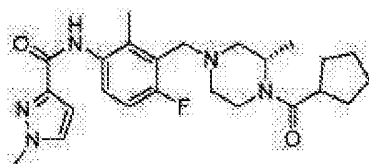


O Exemplo 126 foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para **E125**, <sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,31 (m, 1 H), 1,61 (m, 2 H), 1,70 (s.br., 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 2,25 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,73 (m, 5 H), 2,94 (t, 1 H), 3,00

(s.br., 1 H), 3,19 (quin, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,29 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H).  $\delta^F$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,5, MS (ES):  $C_{25}H_{37}FN_4O_2$  requer 444; encontrado 445 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 127

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrazol-3-carboxamida (E127)**



Uma mistura de ácido 1-metil-1H-pirrazol-3-carboxílico (30,3 mg, 0,24 mmol), (S)-(4-(3-amino-6-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol), EDC (55,2 mg, 0,288 mmol), HOBT (44,1 mg, 0,288 mmol), em DMF (4 mL) foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (50 m g).  $^1H$ -NMR (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20 (d, 1 H), 1,33 (d, 2 H), 1,63 (m, 9 H), 1,75 (m, 2H), 2,30 (d, 3 H), 2,97 (m, 2H), 3,15 (s, 1 H), 3,37 (m, 3 H), 3,91 (s, 1 H), 4,08 (s., 1 H), 4,33 (s.br., 2 H), 4,52 (br.s. 1 H), 4,90 (s.br., 0,5 H), 6,71 (d, 2 H), 7,09 (d, 3 H), 7,49 (d, 4 H), 7,60 (d, 2 H).  $\delta^F$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -114,6, MS (ES):  $C_{24}H_{32}FN_5O_2$  requer 441; encontrado 442 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplos 128-137**

Os Exemplos 128-137 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 127.

**E128:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida,

**E129:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida,

**E130:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrazol-3-carboxamida,

**E131:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tiazol-5-carboxamida,

**E132:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida,

**E133:** (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-carboxamida

**E134:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)oxazol-4-carboxamida,

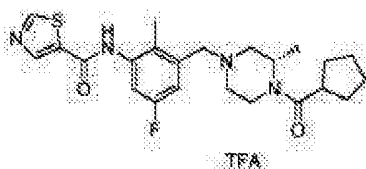
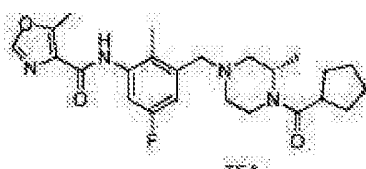
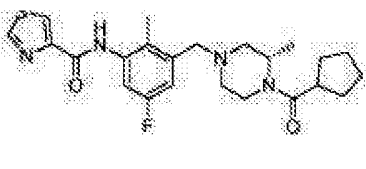
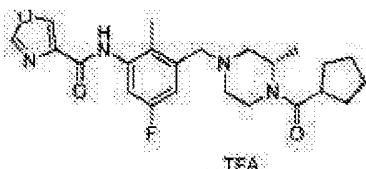
**E135:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanamida,

**E136:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrazol-5-carboxamida,

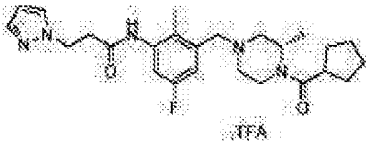
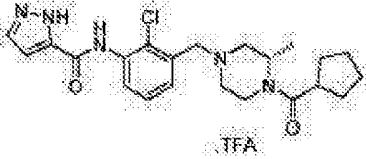
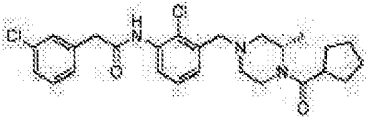
**E137:** (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(3-clorofenil)-acetamida

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E128		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,86 (m, 9 H), 2,04 (d, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,82 (m, 3 H), 2,99 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,27 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,93 (t, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 9,01 (d, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -78,7, -115,1, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer 452; encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E129		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,77 (m, 11 H), 2,21 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,76 (m, 3 H), 2,99 (s.br., 1 H), 3,53 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,28 (s.br., 1 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 6,51 (dd, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 8,27 (d, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -115,9, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ requer 454; encontrado 455 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E130		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,89 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 3,36 (s.br., 1 H), 3,46 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18 (s.br., 1 H), 4,35 (m, 2 H), 4,62 (s.br., 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,72 (m, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -114,6, MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer 441; encontrado 442 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(continuação)

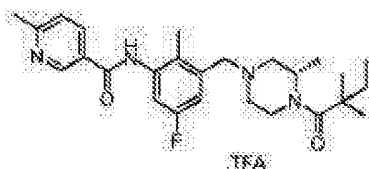
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E131		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,29 (s.br., 2 H), 1,42 (s.br., 1 H), 1,65 (s.br., 5 H), 1,84 (s.br., 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,04 (d, 3 H), 3,38 (s.br., 4 H), 4,17 (s.br., 0,5 H), 4,40 (s.br., 2 H), 4,63 (s.br., 0,5 H), 7,33 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -78,8, -118,5, MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ requer 444; encontrado 445 (M+H $^+$ ).
E132		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,24 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,70 (s.br., 8 H), 2,04 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,76 (d, 1 H), 2,86 (s.br., 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,46 (m, 3 H), 3,82 (s.br., 0,5 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,66 (s.br., 0,5 H), 6,83 (s.br., 2 H), 8,13 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, -116,7, MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ requer 442; encontrado 443 (M+H $^+$ ).
E133		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,40 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,87 (m, 9 H), 2,18 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,65 (d, 2 H), 3,99 (d, 0,5 H), 4,48 (m, 1 H), 4,85 (m, 0,5 H), 4,95 (s, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,56 (s.br., 1 H), 9,25 (s.br., 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -120,5, MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ requer 444; encontrado 445 (M+H $^+$ ).
E134		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,62 (d, 3 H), 1,70 (m, 3 H), 1,79 (m, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 2,16 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,73 (d, 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,37 (s.br., 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,82 (s.br., 0,5 H), 4,30 (s.br., 1 H), 4,67 (s.br., 0,5 H), 6,98 (d, 1 H), 7,37 (s.br., 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,1, -116,6, MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ requer 428; encontrado 429 (M+H $^+$ ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E135		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20 (d, 2 H), 1,33 (d, 1 H), 1,69 (m, 6 H), 1,80 (d, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,66 (s.br., 1 H), 2,81 (d, 1 H), 2,97 (t, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 3,81 (s.br., 0,5 H), 4,28 (s.br., 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,65 (m, 0,5 H), 6,28 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -78,9, -118,5, MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_2$ requer 455; encontrado 456 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E136		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,38 (m, 1 H), 1,70 (s.br., 8 H), 2,12 (s.br., 1 H), 2,24 (s.br., 1 H), 2,79 (s.br., 1 H), 2,91 (s.br., 1 H), 3,03 (s.br., 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,86 (s.br., 0,5 H), 4,31 (s.br., 1 H), 4,67 (s.br., 0,5 H), 6,78 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H). $\delta\text{F}$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, MS (ES): $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$ requer 429; encontrado 430 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E137		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 1,20-1,97 (11H, m), 2,11-3,28 (7H, m), 3,66 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,19-4,22 (1H, m), 7,29-7,60 (7H, m), 9,74 (1H, s). MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ requer 487; encontrado 488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplo 138**

**(S)-N-(3-((4-(2,2-dimetilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E138)**



A uma solução de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol) e cloreto de 2,2-dimetilbutanoilo (0,038 mL, 0,281 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado DIPEA (0,049 mL, 0,281 mmol). A mistura foi agitada à TA durante 3 h. A mistura foi lavada com solução sat. de NaHCO<sub>3</sub> e solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica foi seca, evaporada e purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (20 m g). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 0,89 (t, 3 H), 1,26 (d, 6 H), 1,34 (d, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,97 (s.br., 1 H), 3,10 (s.br., 1 H), 3,42 (d, 2 H), 4,33 (s.br., 2 H), 4,44 (d, 1 H), 4,90 (s.br., 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 8,50 (dd, 1 H), 9,09 (d, 1 H). δF (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -77,4, -117,2, MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 454; encontrado 455 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 139

**(S)-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E139)**



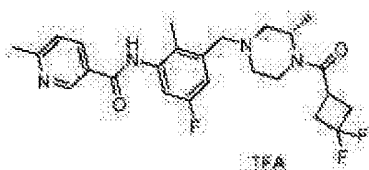
Uma mistura de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 2-ciclopropilacético (30,9 mg, 0,309 mmol), HATU (117 mg, 0,309 mmol) e DIPEA (0,098 mL, 0,561



mmol) em DCM (3 mL) foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (33 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,19 (s.br., 2 H), 0,53 (d, 2 H), 1,00 (d, 1 H), 1,27 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,25 (m, 6 H), 2,44 (dd, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,75 (d, 1 H), 2,84 (s.br., 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,40 (t, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 3,72 (d, 0,5 H), 4,15 (s.br., 0,5 H), 4,33 (s.br., 0,5 H), 4,69 (s.br., 0,5 H), 7,12 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,4, MS (ES):  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer 438; encontrado 439 (M+H<sup>+</sup>).

#### Exemplo 140

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, (E140)**



Uma mistura de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (42,0 mg, 0,309 mmol), HATU (117 mg, 0,309 mmol) e DIPEA (0,098 mL, 0,561 mmol) em DCM (3 mL) foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (73 m g).  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,32 (s.br., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,87 (m, 7 H),

3,19 (s.br., 2 H), 3,27 (d, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 3,47 (d, 1 H), 3,57 (s.br., 1 H), 3,91 (s.br., 0,5 H), 4,40 (s.br., 2 H), 4,59 (s.br., 0,5 H), 7,35 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 9,15 (s, 1 H).  $\delta F$  (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -77,2, -84,2, -84,7, -97,5, -98,1, -116,9, MS (ES): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 474; encontrado 475 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplos 141-162

Os Exemplos 141-162 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 140.

**E141:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

**E142:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(ciclo-hexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida,

**E143:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida,

**E144:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida,

**E145:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(espiro[3,3]heptano-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

**E146:** (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E147:** N-(5-fluoro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(2-metilbutanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

**E148:** (S)-N-(3-((4-(2-etilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E149:** (S)-N-(3-((4-(ciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E150:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-pivaloil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

**E151:** N-(3-(((3S)-4-((1S,4R)-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E152:** formato de (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E153:** (S)-N-(3-((4-benzoílo-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**(Exemplo de Referência)**

**E154:** (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-metoxiciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E155:** (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-(fluorometil)ciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E156:** N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(2-metoxipropanoil)-

3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E157:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

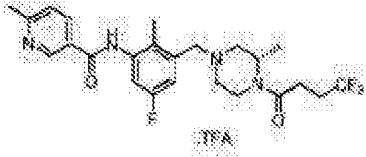
**E158:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tiazol-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

**E159:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tiazol-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

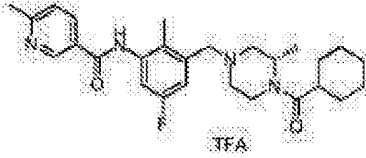
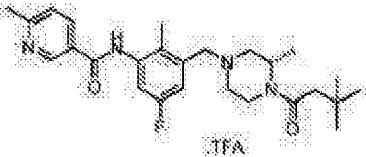
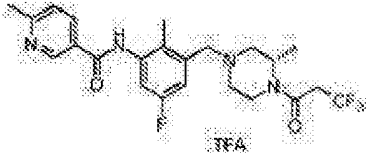
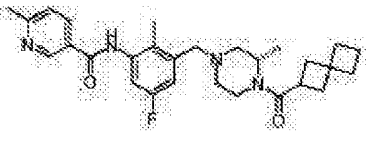
**E160:** (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

**E161:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

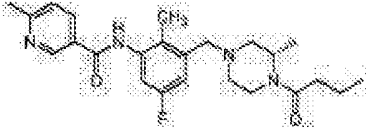
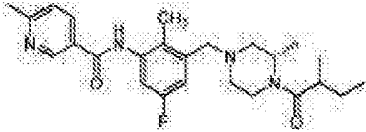
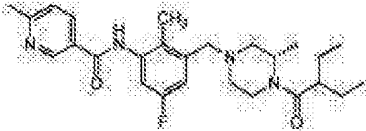
**E162:** (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(1-metil-1H-pirrol-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E141		<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> , 400MHz): 1,26 (m, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 2,11 (d, 1 H), 2,20 (d, 1 H), 2,28 (m, 4 H), 2,50 (m, 2 H), 2,58 (s.br., 1 H), 2,63 (m, 4 H), 2,73 (m, 2 H), 2,86 (d, 1 H), 2,99 (s.br., 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,70 (d, 1 H), 4,15 (s.br., 0,5 H), 4,30 (s.br., 0,5 H), 4,65 (s.br., 0,5 H), 7,12 (d, 1 H), 7,08 (d, 1H), 7,47 (α, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H). δF (MeODd <sub>4</sub> , 376MHz): -68,1, -119,4, MS (ES): C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> requer 480; encontrado 481 (M+H <sup>+</sup> ).

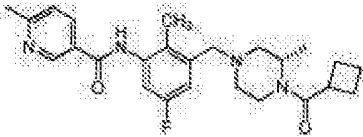
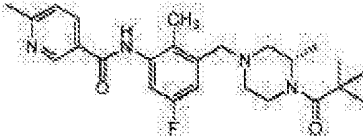
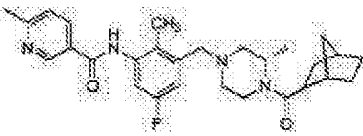
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E142		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,34 (m, 6 H), 1,50 (d, 1H), 1,72 (d, 2 H), 1,79 (s.br., 2 H), 2,33 (m, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 3,07 (m, 2 H), 3,39 (d, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 4,13 (s.br., 0,5 H), 4,40 (s.br., 2 H), 4,60 (s.br., 0,5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 9,12 (s, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 77,2, -116,9, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer 466; encontrado 467 (M+H <sup>+</sup> ).
E143		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,06 (s, 9 H), 1,32 (s.br., 3 H), 2,25 (d, 1 H), 2,34 (m, 3 H), 2,45 (d, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 3,20 (s.br., 2 H), 3,41 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 4,21 (s.br., 0,5 H), 4,43 (s.br., 2 H), 4,61 (s.br., 0,5 H), 7,36 (d, 2 H), 7,79 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 9,13 (m, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -77,2, - 116,9, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer 454; encontrado 455 (M+H <sup>+</sup> ).
E144		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,33 (s.br., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,80 (m, 3 H), 3,17 (s.br., 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,55 (s.br., 3 H), 3,98 (s.br., 0,5 H), 4,37 (s.br., 2 H), 4,61 (s.br., 0,5 H), 7,34 (dd, 2 H), 7,83 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 9,15 (s, 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 64,2, -77,2, -117,0, MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ requer 466; encontrado 467 (M+H <sup>+</sup> ).
E145		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,22 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H), 1,82 (d, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,01 (d, 1 H), 2,08 (s.br., 2 H), 2,21 (m, 5 H), 2,28 (s.br., 3 H), 2,63 (s.br., 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,83 (s.br., 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,51 (m, 2,5 H), 4,12 (m, 1 H), 4,61 (s.br., 0,5 H), 7,11 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (s.br., 1 H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): - 119,4, MS (ES): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requer 478; encontrado 479 (M+H <sup>+</sup> ).

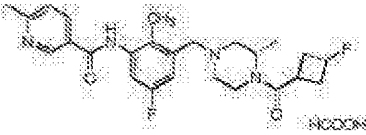
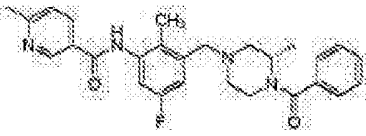
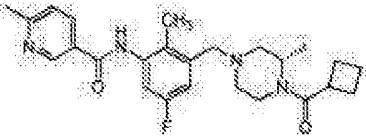
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E146		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,93-0,97 (m, 3H), 1,21-1,23 (m, 2H), 1,32-1,34 (m, 1H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 3H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,617 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 0,5H), 3,36-3,41 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 0,5H), 4,10-4,18 (s, 0,5H), 4,27-4,35 (m, 0,5H), 4,61-4,69 (s, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -120,223, MS (ES): $C_{24}H_{31}FN_4O_2$ requer 426; encontrado 427 (M+H <sup>+</sup> ).
E147		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,82-0,90 (m, 3H), 1,00-1,10 (m, 3H), 1,21-1,23 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,17-2,18 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 0,5H), 3,34-3,49 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 0,5H), 4,21-4,29 (s, 0,5H), 4,34-4,41 (m, 0,5H), 4,67-4,76 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -120,208, MS (ES): $C_{25}H_{33}FN_4O_2$ requer 440; encontrado 441 (M+H <sup>+</sup> ).
E148		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 0,80-0,85 (m, 3H), 0,85-0,92 (m, 3H), 1,23-1,25 (m, 2H), 1,34-1,36 (m, 1H), 1,43-1,60 (m, 4H), 1,96-2,11 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,93-3,11 (m, 0,5H), 3,34-3,49 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 0,5H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,75-4,83 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,888, MS (ES): $C_{26}H_{35}FN_4O_2$ requer 454; encontrado 455 (M+H <sup>+</sup> ).

(continuação)

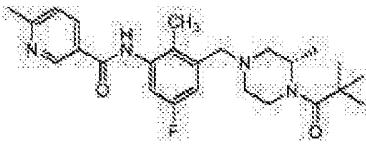
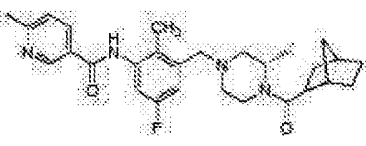
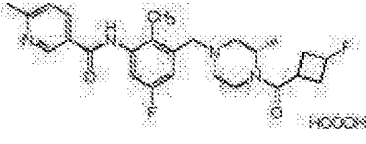
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E149		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20-1,31 (m, 3H), 1,80-1,82 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,20-2,21 (m, 0,5H), 2,23-2,29 (m, 3H), 2,30-2,35 (m, 0,5H), 2,618 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 0,5H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 0,5H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 0,5H), 3,98-4,05 (m, 0,5H), 4,21-4,29 (m, 0,5H), 4,57-4,68 (m, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,893 MS (ES): $C_{25}H_{31}FN_4O_2$ requer 438; encontrado 439 (M+H <sup>+</sup> ).
E150		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20-1,30 (m, 13H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,275 (s, 3H), 2,618 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,81-2,84 (m, 1H), 3,486 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,585-4,587 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,904, MS (ES): $C_{28}H_{33}FN_4O_2$ requer 440; encontrado 441 (M+H <sup>+</sup> ).
E151		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,18-1,29 (m, 3H), 1,31-1,38 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 3H), 1,61-1,89 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,22-2,23 (m, 1H), 2,278 (s, 3H), 2,34-2,37 (m, 0,5H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,618 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 0,5H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,982 (s, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,886, MS (ES): $C_{28}H_{35}FN_4O_2$ requer 478; encontrado 479 (M+H <sup>+</sup> ).

(continuação)

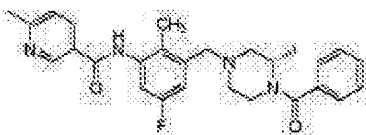
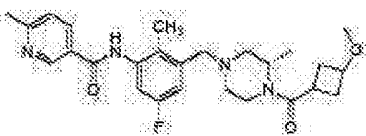
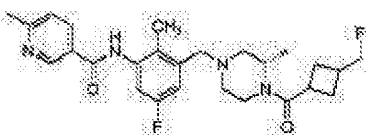
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E152		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,22-1,38 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 0,5H), 3,41-3,47 (m, 0,5H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 0,5H), 3,97-4,08 (m, 0,5H), 4,27-4,30 (m, 0,5H), 4,61-4,63 (m, 0,5H), 4,96-5,00 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (s, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -73,969, -75,848, -119,368, MS (ES): $C_{25}H_{30}F_2N_4O_2$ requer 456; encontrado 457 (M+H <sup>+</sup> )
E153 (Exemplo de Referência)		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,26-1,34 (m, 3H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,27-2,30 (m, 4H), 2,620 (s, 3H), 2,69-2,92 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 0,5H), 3,523 (s, 2H), 4,581 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 4H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,372, MS (ES): $C_{27}H_{29}FN_4O_2$ requer 460; encontrado 461 (M+H <sup>+</sup> ).
E149		$\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20-1,31 (m, 3H), 1,80-1,82 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,20-2,21 (m, 0,5H), 2,23-2,29 (m, 3H), 2,30-2,35 (m, 0,5H), 2,618 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 0,5H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 0,5H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 0,5H), 3,98-4,05 (m, 0,5H), 4,21-4,29 (m, 0,5H), 4,57-4,68 (m, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,893 MS (ES): $C_{25}H_{31}FN_4O_2$ requer 438; encontrado 439 (M+H <sup>+</sup> ).



(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E150		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,20-1,30 (m, 13H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,275 (s, 3H), 2,618 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,81-2,84 (m, 1H), 3,486 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,585-4,587 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,904, MS (ES): $C_{25}H_{33}FN_4O_2$ requer 440; encontrado 441 (M+H <sup>+</sup> ).
E151		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,18-1,29 (m, 3H), 1,31-1,38 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 3H), 1,61-1,89 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,22-2,23 (m, 1H), 2,278 (s, 3H), 2,34-2,37 (m, 0,5H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,618 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 0,5H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,982 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,886, MS (ES): $C_{26}H_{35}FN_4O_2$ requer 478; encontrado 479 (M+H <sup>+</sup> ).
E152		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,22-1,38 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 0,5H), 3,41-3,47 (m, 0,5H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 0,5H), 3,97-4,08 (m, 0,5H), 4,27-4,30 (m, 0,5H), 4,61-4,63 (m, 0,5H), 4,96-5,00 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -73,969, -75,848, -119,368, MS (ES): $C_{25}H_{30}F_2N_4O_2$ requer 456; encontrado 457 (M+H <sup>+</sup> ).

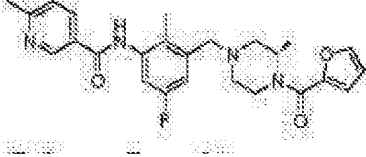
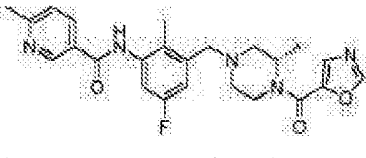
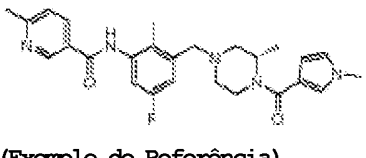
(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E153	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,26-1,34 (m, 3H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,27-2,30 (m, 4H), 2,620 (s, 3H), 2,69-2,92 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 0,5H), 3,523 (s, 2H), 4,581 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 4H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,372, MS (ES): $C_{27}H_{29}FN_4O_2$ requer 460; encontrado 461 (M+H <sup>+</sup> ).
E154		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21-1,32 (m, 3H), 1,98-2,18 (m, 4H), 2,270 (s, 3H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,618 (s, 3H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 0,5H), 3,211 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 0,5H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 0,5H), 4,25-4,32 (m, 0,5H), 4,56-4,63 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,425, MS (ES): $C_{26}H_{33}FN_4O_3$ requer 468; encontrado 469 (M+H) <sup>+</sup> .
E155		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,21-1,37 (m, 3H), 1,62-1,85 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,278 (s, 3H), 2,619 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,98-3,04 (m, 0,5H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 0,5H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 5,10-5,24 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,983 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,396, -224,889, -224,972, MS (ES): $C_{26}H_{32}F_2N_4O_2$ requer 470; encontrado 471 (M+H <sup>+</sup> )

(continuação)

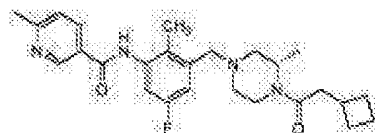
Exemplo	Estrutura	Caracterização
E156		$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,31-1,34 (m, 3H), 1,36-1,39 (m, 3H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2,282 (s, 3H), 2,623 (s, 3H), 2,74-2,76 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 3,02-3,05 (m, 0,5H), 3,27-3,47 (m, 3H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 0,5H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,58-4,68 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,988 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,403, MS (ES): $C_{24}H_{31}FN_4O_3$ requer 442; encontrado 443 (M+H <sup>+</sup> ).
E157	 <u>(Exemplo de Referência)</u>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,36-1,37 (m, 3H), 2,10-2,11 (m, 0,5H), 2,12-2,14 (m, 2H), 2,25-2,26 (m, 0,5H), 2,288 (s, 3H), 2,622 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 1H), 3,522 (s, 2H), 3,695 (s, 3H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,643 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 6,32-6,33 (m, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,991 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,399 MS (ES): $C_{26}H_{30}FN_5O_2$ requer 463; encontrado 464 (M+H <sup>+</sup> ).
E158	 <u>(Exemplo de Referência)</u>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,45 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,55 (m, 3H), 4,56 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 9,05 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119 MS (ES): $C_{24}H_{26}FN_5O_2S$ requer 467; encontrado 468 (M+H <sup>+</sup> ).
E159	 <u>(Exemplo de Referência)</u>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,40 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 9,15 (m, 2H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119 MS (ES): $C_{24}H_{26}FN_5O_2S$ requer 467; encontrado 468 (M+H <sup>+</sup> ).

(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E160	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,40 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,98 (m, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): -119 MS (ES): $C_{25}H_{27}FN_4O_3$ requer 450; encontrado 451 (M+H <sup>+</sup> ).
E161	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,35-1,50 (m, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,293 (s, 3H), 2,31-2,32 (m, 1H), 2,623 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 1H), 3,45-3,47 (m, 1H), 3,537 (s, 2H), 4,204 (s, 1H), 4,56-4,61 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,626 (s, 1H), 8,24-8,32 (m, 2H), 8,992 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,368, MS (ES): $C_{24}H_{26}FN_5O_3$ requer 451; encontrado 452 (M+H <sup>+</sup> ).
E162	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$\delta^H$ (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,35-1,36 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 4H), 2,621 (s, 3H), 2,71-2,85 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,509 (s, 2H), 3,667 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,675 (s, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,988 (s, 1H). $\delta^F$ (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -120,211, MS (ES): $C_{26}H_{30}FN_5O_2$ requer 463,2; encontrado 464,2 (M+H <sup>+</sup> ).

**Exemplo 163**

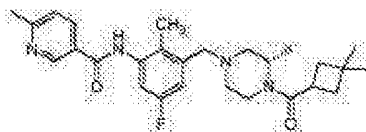
(S)-N-(3-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E163)



A uma solução de ácido 2-ciclobutilacético (25,6 mg, 0,224 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado HATU (85 mg, 0,224 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (87 mg, 0,673 mmol), após 30 mins, foi adicionada (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (80 mg, 0,224 mmol). Em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 15 h à ta. Em seguida adicionou-se água, e a solução foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mLx2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub> e condensadas. A mistura obtida foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (24,5 mg) como um sólido branco.  $\delta$ H (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,20-1,33 (m, 3H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 0,5H), 2,05-2,16 (m, 3H), 2,19-2,21 (m, 0,5H), 2,272 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 3H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 0,5H), 3,38-3,41 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 0,5H), 4,12-4,35 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H).  $\delta$ F (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -119,885, MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 452; encontrado 453 (M+H<sup>+</sup>).

#### Exemplo 164

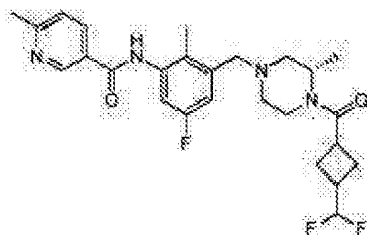
**(S)-N-(3-((4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E164)**



A uma solução de 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico ácido (21,58 mg, 0,168 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) foi adicionado HATU (64,0 mg, 0,168 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (65,3 mg, 0,505 mmol), após 30 mins, foi adicionado (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (60 mg, 0,168 mmol). Em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 15 h à ta. Em seguida adicionou-se água, e a solução foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e condensadas. A mistura obtida foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (20,2 mg) como um sólido branco.  $\delta\text{H}$  (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 1,05-1,07 (m, 3H), 1,14-1,22 (m, 5H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,18-1,97 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,144 (s, 3H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,272 (s, 3H), 2,621 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 0,5H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,993 (s, 0,5H), 4,25-4,28 (m, 0,5H), 4,615 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,987 (s, 1H).  $\delta\text{F}$  (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -119,415, MS (ES):  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer 466; encontrado 467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 165

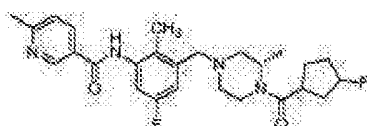
**(S)-N-(3-((4-(3-(difluorometil)ciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)6-metilnicotinamida (E165)**



A uma solução de ácido 3-(difluorometil)ciclobutanocarboxílico (21,06 mg, 0,140 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) foi adicionado HATU (53,3 mg, 0,140 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (54,4 mg, 0,421 mmol), após 30 mins, (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-fenil)-6-metilnicotinamida (50 mg, 0,140 mmol) foi adicionado. Em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 15 h à ta. Em seguida adicionou-se água, e a solução foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL x2). As fases orgânicas combinadas foram seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e condensadas. A mistura obtida foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (8,4 mg) como um sólido branco.  $\delta\text{H}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ , 400MHz): 1,22-1,25 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 3H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,617 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 0,5H), 3,45-3,48 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 0,5H), 4,26-4,30 (m, 0,5H), 4,62-4,75 (m, 2H), 5,78-6,16 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,979 (s, 1H).  $\delta\text{F}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ , 376MHz): -119,396, 125,983, 126,066, MS (ES):  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  requer 488; encontrado 489 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplo 166**

**N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(3-fluorociclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E166)**

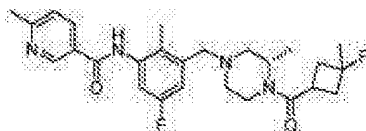


A uma solução de ácido 3-fluorociclopentanocarboxílico (29,7 mg, 0,224 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado HATU (85 mg, 0,224 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (87 mg, 0,673 mmol), após 30 mins, foi adicionado (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (80 mg, 0,224 mmol). Em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 15 h à ta. Em seguida adicionou-se água, e a solução foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL x2). As fases orgânicas combinadas foram seca sobre MgSO<sub>4</sub> e condensadas. A mistura obtida foi purificada por MDAP para dar o composto em epígrafe (28,2 mg) como um sólido branco.  $\delta$ H (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 1,22-1,36 (m, 3H), 1,68-1,70 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 1H), 1,86-2,08 (m, 4H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,621 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 0,5H), 3,06-3,08 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 0,5H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 0,5H), 4,21-4,38 (m, 1H), 4,66-4,67 (m, 0,5H), 5,02-5,16 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, J= 2 Hz, 1H).  $\delta$ F (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): - 119,398, -169,974, MS (ES): C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer 470; encontrado 471 (M+H<sup>+</sup>).



**Exemplo 167**

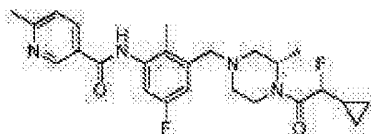
**(S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluoro-3-metilciclobutanocarbo-  
nil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilni-  
cotinamida (E167)**



Uma mistura de ácido 3-fluoro-3-metilciclobutano-  
carboxílico (20,39 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-  
metil3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnico-  
tinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) e  
HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) foi agitada a 20°C durante 16 h.  
À mistura reaccional foi adicionada água e extraiu-se com  
DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e  
concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o  
composto em epígrafe (10 mg).  $\delta$ H (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 9,02  
(d, J=1,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d,  
J=8,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,70 - 4,55 (m, 1H),  
4,37 - 3,94 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 3H), 3,06 - 2,70 (m,  
3H), 2,68 2,35 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 1H),  
2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 3H), 1,36 - 1,24 (m,  
3H).

**Exemplo 168**

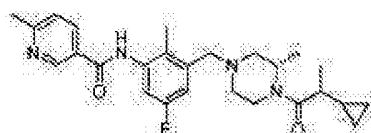
**N-(3-(((3S)-4-(2-ciclopropil-2-fluoroacetil)-3-metilpiperaza-  
zin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida  
(E168)**



Uma mistura de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (70 mg, 0,196 mmol), ácido 2-ciclopropil-2-fluoroacético (23,19 mg, 0,196 mmol), HATU (74,7 mg, 0,196 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,069 mL, 0,393 mmol) foi agitada a 20°C durante 16 h. À mistura reaccional foi adicionada água e extraiu-se com DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (10 mg). δH (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J=2,8, 9,5, 12,1 Hz, 2H), 4,71-4,36 (m, 2H), 4,34-4,01 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,12-2,70 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,39-1,96 (m, 6H), 1,72 (s.br., 1H), 1,48 - 1,14 (m, 4H), 0,90 (s.br., 1H).

### Exemplo 169

**N-(3-(((3S)-4-(2-ciclopropilpropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E169)**

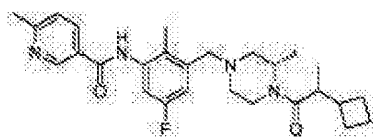


Uma mistura de ácido 2-ciclopropilpropanóico (D33) (17,61 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-

((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) e HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) foi agitada a 20°C durante 16 h. À mistura reaccional foi adicionada água e extraiu-se com DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (12 mg). δH (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz): 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,1, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,64 - 3,69 (m, 1H), 3,53 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,06 - 2,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,36 - 1,91 (m, 7H), 1,46 - 1,12 (m, 6H), 1,00 (d, J=14,6 Hz, 1H), 0,61 - 0,36 (m, 2H), 0,17 (d, J=12,0 Hz, 2H).

### Exemplo 170

**N-(3-(((3S)-4-(2-ciclobutilpropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E170)**

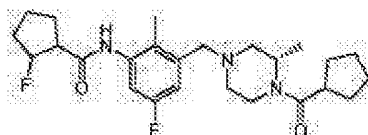


Uma mistura de ácido 2-ciclobutilpropanóico (19,78 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) e HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) foi agitada aa 20°C durante 16 h. À mistura reaccional foi adicionada água e extraiu-se com DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em

epígrafe (20 mg).  $\delta$ H (MeOD- $d_4$ , 400MHz): 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 5,31-5,24 (m, 5H), 4,24 (td,  $J=4,1, 13,9$  Hz, 2H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,19-1,91 (m, 5H), 1,31 (d,  $J=6,5$  Hz, 7H).

### Exemplo 171

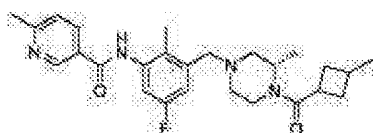
**Cloridrato de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorociclopentanocarboxamida (E171)**



A uma solução de ácido 2-fluorociclopentanocarboxílico (39,6 mg, 0,3 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado HATU (114 mg, 0,3 mmol) e  $Et_3N$  (3 eq). A mistura reaccional foi agitada à TA durante 3h. A esta mistura foi adicionada à TA (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)-metanona (1 eq). Esta mistura foi agitada à TA durante 18 h. Este produto bruto foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (19 mg) como um sólido branco.  $\delta$ H (CDCl $_3$ - $d_1$ , 400MHz): 1,26 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,75 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,27 (m, 2H).  $\delta$ F (MeOD- $d_4$ , 376MHz): -70,5, -111,3, MS (ES):  $C_{25}H_{35}F_2N_3O_2$  requer 447; encontrado 428 (M-F+).

**Exemplo 172**

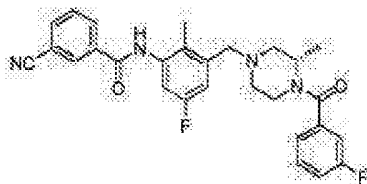
**(S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(3-metilciclobutano-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E172)**



A uma solução de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 3-metilciclobutanocarboxílico (32,0 mg, 0,281 mmol) e HATU (107 mg, 0,281 mmol) em DCM (1 mL) agitada sob azoto a 0°C foi adicionado DIEA (0,098 mL, 0,561 mmol), em seguida a mistura reaccional foi agitada à TA durante 15 h. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (40 mg) como um branco óleo.  $\delta^H$  (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400MHz): 1,18 (m, 7H), 1,89 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,10 (dd, 2 Hz, 1H), 8,98 (d, 1H).  $\delta^F$  (MeOD-d<sub>4</sub>, 376MHz): -118 MS (ES): C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requer 452; encontrado 453 (M+1+).

**Exemplo 173 (Exemplo de Referência)**

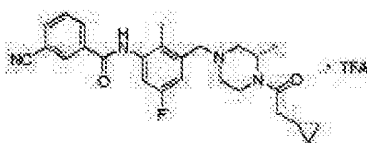
**(S)-3-ciano-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorobenzoílo)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida (E173)**



(S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (200 mg, 0,546 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 3-fluorobenzóico (76 mg, 0,546 mmol), HATU (311 mg, 0,819 mmol) e DIPEA (0,286 mL, 1,637 mmol) em DMF (8 mL) à ta. A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após verificação por LCMS, a reacção estava completa. A mistura foi concentrada e o resíduo foi submetido a MDAP para dar o composto em epígrafe (47 mg, 0,091 mmol, 16,75 % rendimento de) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,37 (d, 3H), 2,07 - 2,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 0,5H), 2,66 - 2,93 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,49 (s, 0,5H), 7,05 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,44 7,53 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -113,7, -119,3, MS (ESI)  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$  requer: 488, encontrado 489 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplos 174

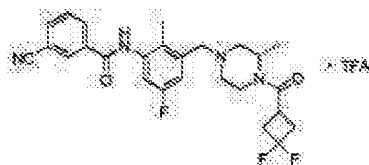
Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-ciano-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, (E174)



Exemplo 174 foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 173,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  0,13-0,25 (m, 2H), 0,50-0,63 (m, 2H), 1,01 (tq, 1H), 1,35 (sbr, 3H), 2,26-2,50 (m, 5H), 2,89-3,27 (m, 3H), 3,35-3,69 (m, 3H), 4,04 (sbr, 0,5H), 4,38 (s, 2H), 4,44-4,70 (m, 1H), 4,89-5,07 (m, 0,5H), 7,33 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -73,5, -75,4, -77,3, -117,0, MS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer: 448, encontrado 449 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 175

**Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, (E175)**



HATU (311 mg, 0,819 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (74,3 mg, 0,546 mmol), (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (200 mg, 0,546 mmol) e DIPEA (212 mg, 1,637 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (5 mL) à ta. A reação foi agitada à TA de um dia para o outro. A mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD $d_4$ )  $\delta$  1,24-1,45 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,67-3,18 (m, 7H), 3,37 (s, 1H), 3,20-3,41 (m, 1H), 3,86 (sbr, 1H),

4,13-4,42 (m, 3H), 4,55 (sbr, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -73,8, -75,7, -77,0, -84,24 (dd), -98,34 (dd), -121,1, MS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  requer: 484, encontrado 485 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplos 176-178

Os Exemplos 176-178 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 175.

**E176:** Sal do ácido trifluoroacético de 3-ciano-N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(3-fluorociclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida,

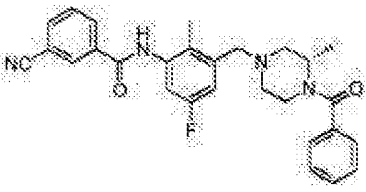
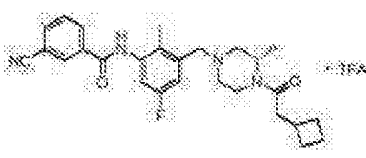
**E177:** (S)-N-(3-((4-benzoílo-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-cianobenzamida (**Exemplo de Referência**)

**E178:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-3-ciano-N-(3-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida,

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E176		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,16 - 1,44 (m, 3H), 1,65 - 2,41 (m, 11H), 2,70 - 3,16 (m, 3,5H), 3,35 - 3,46 (m, 0,5H), 3,53 (s, 2H), 3,80 (d, 0,5H), 4,16 - 4,40 (m, 1H), 5,01 - 5,07 (m, 0,5 H), 5,14-5,22 (m, 0,5H), 7,04 - 7,16 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ - 76,9, -119,2, -170,0 - -170,4 (m). MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 480, encontrado 481 (M+H <sup>+</sup> ).

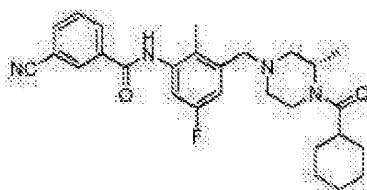


(continuação)

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E177	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,36 (d, 3H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,78 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,50 (sbr, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,32-7,53 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -119,3, MS (ESI) C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> requer: 470, encontrado 471 (M+H <sup>+</sup> ).
E178		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 1,21-1,49 (m, 3H), 1,65 - 1,99 (m, 4H), 2,06 - 2,22 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,45 - 2,75 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,03 - 3,29 (m, 2H), 3,37 - 3,68 (m, 2,5H), 4,12 (sbr, 0,5H), 4,40 - 4,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -73,3, -75,2, -77,4, -116,8, MS (ESI) C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> requer: 462, encontrado 463 (M+H <sup>+</sup> ).

**Exemplo 179**

**(S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclo-hexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E179)**

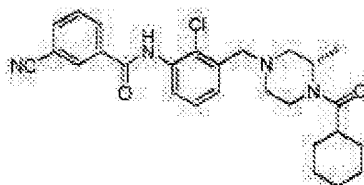


Foi adicionado cloreto de ciclo-hexanocarbonilo (84 mg, 0,573 mmol) a uma mistura de (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-

benzamida (150 mg, 0,409 mmol) em piridina (4 mL) à ta. A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após verificar por LCMS, a reacção estava completa. A mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe (14 mg, 0,028 mmol, rendimento de 6,82 %) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,13-1,60 (m, 8H), 1,60-1,86 (m, 5H), 1,92-2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,53-3,02 (m, 3,5H), 3,34-3,45 (m, 0,5H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,79 (d, 0,5H), 4,16-4,37 (m, 1H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,10 (ddd, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -119,2, MS (ESI)  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer: 476, encontrado 477 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 180

**(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclo-hexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E180)**



Foi adicionado ácido ciclo-hexanocarboxílico (31,3 mg, 0,244 mmol) a uma mistura de (S)-N-(2-cloro-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (90 mg, 0,244 mmol), HATU (139 mg, 0,366 mmol) e DIPEA (0,128 mL, 0,732 mmol) em DMF (6 mL) à TA e agitou-se de um dia para o outro. Após verificar por LCMS, a reacção estava

completa. A mistura foi concentrada e o resíduo foi submetido a MDAP para dar o composto em epígrafe (29 mg, 0,058mmol, 23,57% rendimento de) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,16-1,61 (m, 9H), 1,61-1,86 (m, 5H), 1,99-2,39 (m, 2H), 2,53-3,05 (m, 3,5H), 3,36-3,48 (m, 0,5H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,81 (d, 0,5H), 4,23 (sbr, 0,5H), 4,32 (d, 0,5H), 4,67 (sbr, 0,5H), 7,37 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). MS (ESI)  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$  requer: 478, encontrado 479 (M+H $^+$ ).

### Exemplos 181-183

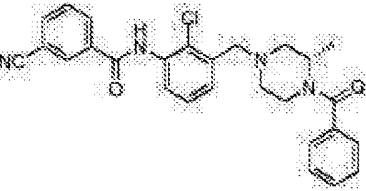
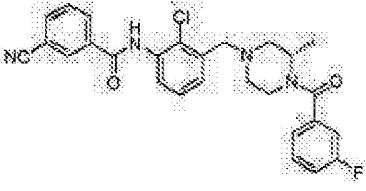
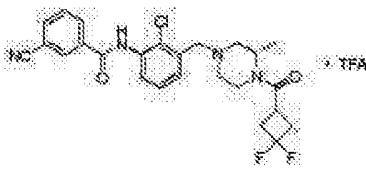
Os Exemplos 181-183 foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 180.

**E181:** (S)-N-(3-((4-benzoílo-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-clorofenil)-3-cianobenzamida

#### **(Exemplo de Referência)**

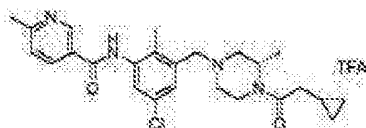
**E182:** (S)-N-(2-cloro-3-((4-(3-fluorobenzoílo)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida **(Exemplo de Referência)**

**E183:** Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(2-cloro-3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida.

Exemplo	Estrutura	Caracterização
E181	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,39 (s, 3H), 2,09 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,42 (m, 1H), 2,56 - 3,06 (m, 2H), 3,36 - 3,58 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,79 - 4,70 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,54 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ requer: 472, encontrado 473 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E182	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,39 (d, 3H), 2,12 - 2,27 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,83 (d, 2H), 3,35 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,77 (m, 2H), 3,77 - 4,72 (m, 2H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -113,6. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ requer: 490, encontrado 491 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
E183	 <p><u>(Exemplo de Referência)</u></p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 1,13-1,41 (m, 3H), 2,58 - 3,18 (m, 7H), 3,23-3,55 (m, 3H), 3,82 (d, 1H), 4,20- 4,59 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,63-7,73 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (s, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ -77,0, -84,2 (dd), -98,4 (dd). MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer: 486, encontrado 487 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 184

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, (E184)



Foi adicionado DIPEA (0,211 mL, 1,207 mmol) a uma

mistura de ácido 2-ciclopropilacético (40,3 mg, 0,402 mmol), (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-fenil)-6-metilnicotinamida (150 mg, 0,402 mmol) e HATU (214 mg, 0,563 mmol) em DMF (6 mL) à ta. A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após a reacção estar completa, a mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe (115 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  0,0 (m, 2 H), 0,4 (m, 2 H), 0,8 (m, 1H), 1,2 (m, 3 H), 2,2 (m, 5 H), 2,6 (s, 3 H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 1 H), 2,9 (m, 1,5 H), 3,3 (m, 2,5 H), 3,9 (m, 0,5 H), 4,3 (s, 2 H), 4,5 (m, 0,5 H), 7,4 (dd, 2 H), 7,7 (d, 1 H), 8,6 (dd, 1H), 9,0 (d, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -77,2, MS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$  requer: 454, encontrado 455 (M+H $^+$ ).

### Exemplo 185

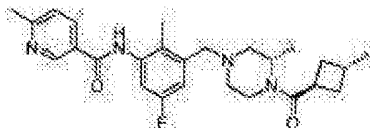
**N-(5-fluoro-2-metil-3-((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E185)**

0,337 mmol) e HATU (128 mg, 0,337 mmol) em DCM (2 mL) agitado sob azoto a 0°C foi adicionado DIEA (0,118 mL, 0,673 mmol), em seguida a mistura reaccional foi agitada à TA durante 15 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por SFC para dar o composto em epígrafe (100 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,03 (d, 3 H), 1,19 1,40 (m, 4 H), 1,69 - 1,92 (m, 2 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,18 (d, 1 H), 2,22 - 2,41 (m, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 2,96 (t, 0,5 H), 3,07 -

3,24 (m, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,59 (d, 0,5 H), 4,05 (sbr, 0,5 H), 4,27 (d, 0,5 H), 4,62 (sbr, 0,5 H), 7,09 (dd, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm -119,5, MS (ESI):  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$  requer: 452, encontrado 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Exemplo 186

**N-(5-fluoro-2-metil-3-((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarboxil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E186)**



A uma solução de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D50) (120 mg, 0,337 mmol), ácido 3-metilciclobutanocarboxílico (38,4 mg, 0,337 mmol) e HATU (128 mg, 0,337 mmol) em DCM (2 mL) agitada sob azoto a 0°C foi adicionado DIEA (0,118 mL, 0,673 mmol), em seguida a mistura reaccional foi agitada à TA durante 15 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por SFC para dar o composto em epígrafe (89 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,11-1,20 (m, 3 H), 1,24 (d, 2 H), 1,32 (d, 2 H), 1,73-1,94 (m, 2 H), 1,96-2,09 (m, 1 H), 2,19 (dd, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,31-2,52 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,77-2,89 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,33 - 3,43 (m, 0,5 H), 3,44-3,57 (m, 2,5 H), 3,94 (sbr, 0,5 H), 4,30 (d, 0,5 H), 4,65 (sbr, 0,5 H), 7,09 (dd, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H).  $^{19}\text{F}$  NMR

(376 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm -119,5, MS (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
requer: 452, encontrado 453 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 187

**(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilisonicotinamida (E187)**

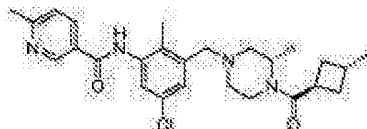


Foi adicionado cloreto de oxalilo (0,080 mL, 0,915 mmol) a uma solução de ácido 2-metilisonicotinico (86 mg, 0,629 mmol) e cat. DMF em DCM (15 mL) a 0°C. Após a reacção foi agitada a esta temperatura durante 1 h, a mistura foi concentrada (banho de água à ta) para dar o cloreto de acilo. Em seguida o cloreto de acilo foi adicionado a uma solução de (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona (200 mg, 0,572 mmol) (D27) em piridina (6 mL). A reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após a reacção estar completa, a mistura foi concentrada e o resíduo foi submetido a MDAP para dar o composto em epígrafe (88 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  1,2 (m, 3 H), 1,4-1,8 (m, 8 H), 1,8-2,0 (m, 1 H), 2,0-2,2 (m, 1 H), 2,2 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 2,6 (m, 1 H), 2,9 (m, 1,5 H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m, 0,5 H), 3,4 (m, 2 H), 3,7 (m, 0,5 H), 4,2 (m, 1 H), 4,6 (m, 0,5 H), 7,2 (dd, 2 H), 7,6 (d, 1 H), 7,7 (s, 1 H),

8,5 (d, 1 H). MS (ESI)  $C_{26}H_{33}ClN_4O_2$  requer: 468, encontrado 469 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 188

**N-(5-cloro-2-metil-3-((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E188)**



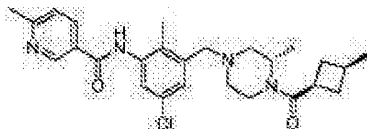
A uma solução de ácido (1R,3R)-3-metilciclobutanocarboxílico (40,3 mg, 0,353 mmol) em DCM (5 mL), foi adicionada uma solução de dicloreto de oxalilo (52,1 mg, 0,41 mmol) em DCM (1 mL), a mistura reaccional foi agitada durante 1,5 h sob N<sub>2</sub>. O solvente foi removido e em seguida dissolvido de novo com DCM (5 mL), foi adicionado a uma solução de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D106) (85 mg, 0,228 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,127 mL, 0,912 mmol) em DCM (5 mL), a mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado com MDAP para dar o composto em epígrafe (35,3 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,16 (t, 3 H), 1,23 (d, 2 H), 1,27-1,39 (m, 3 H), 1,73-1,93 (m, 2 H), 1,95-2,09 (m, 1 H), 2,18 (dd, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33-2,53 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,68-2,75 (m, 1 H), 2,76-2,88 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,44-3,56 (m, 2 H), 3,94 (sbr, 0,5 H), 4,31 (d, 0,5 H), 4,65 (sbr, 0,5 H), 7,30 (s, 1 H), 7,35 (d,



1 H), 7,48 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 9,00 (s, 1 H). MS (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer: 468, encontrado 469 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 189

**N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E189)**

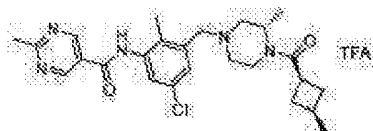


A uma solução de ácido (1s,3s)-3-metilciclobutanocarboxílico (40,3 mg, 0,353 mmol) em DCM (5 mL), foi adicionada uma solução de cloreto de oxalilo (0,036 mL, 0,41 mmol) em DCM (1 mL), a mistura reaccional foi agitada durante 1,5 h sob N<sub>2</sub>. O solvente foi removido e em seguida dissolvido de novo com DCM (5 mL), foi adicionado a uma solução de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D106) (85 mg, 0,228 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,127 mL, 0,912 mmol) em DCM (5 mL), a mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado com MDAP para dar o composto em epígrafe (37,1 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,03 (d, 3 H), 1,22 (d, 2 H), 1,31 (d, 2 H), 1,66-1,91 (m, 2 H), 1,93-2,08 (m, 1 H), 2,17 (d, 1 H), 2,21-2,42 (m, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,71 (d, 1 H), 2,82 (t, 1 H), 2,89-3,03 (m, 0,5 H), 3,08-3,25 (m, 1 H), 3,42-3,56 (m, 2 H), 3,59 (d, 0,5 H), 4,05 (sbr, 0,5 H), 4,27 (d, 0,5 H), 4,62 (sbr, 0,5 H), 7,30 (s,

1H), 7,35 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 9,00 (s, 1 H). MS (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer: 468, encontrado 469 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemplo 190

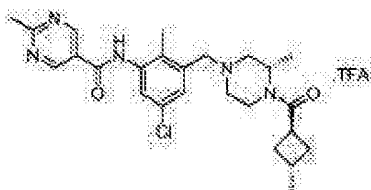
**Sal do ácido trifluoroacético de N-(5-cloro-2-metil-3-((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida, (E190)**



Foi adicionado DIPEA (0,187 mL, 1,070 mmol) a uma solução de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (D108) (200 mg, 0,535 mmol), ácido (1s,3s)-3-metilciclobutanocarboxílico (0,043 mL, 0,562 mmol) e HATU (285 mg, 0,749 mmol) em DMF (6 mL) à TA e em seguida a reação foi agitada à TA de um dia para o outro. Após a reação estar completa, a mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe (112 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 1,8 (m, 3 H), 2,0 (m, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,9-3,2 (m, 6 H), 3,5 (s, 3 H), 3,6-4,2 (m, 5,5 H), 4,5 (m, 0,5 H), 4,8-5,5 (m, 4 H), 8,4 (s, 2 H), 10,0 (s, 2 H), 11,1 (s, 1 H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ -73, MS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requer: 469, encontrado 470 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 191**

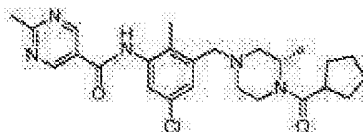
Sal do ácido trifluoroacético N-(5-cloro-2-metil-3-((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarboxil) piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (E191)



Foi adicionado DIPEA (0,280 mL, 1,605 mmol) a uma solução de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (D108) (300 mg, 0,802 mmol), ácido (1r,3r)-3-metilciclobutanocarboxílico (96 mg, 0,843 mmol) e HATU (427 mg, 1,123 mmol) em DMF (6 mL) à TA e a reacção foi agitada à TA de um dia para o outro. Após a reacção estar completa, a mistura foi submetida a MDAP para dar o composto em epígrafe (107 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  1,9 (m, 3 H), 2,1 (m, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,9-3,2 (m, 6 H), 3,5 (s, 3 H), 3,6-4,3 (m, 5,5 H), 4,5 (m, 0,5 H), 4,8-5,4 (m, 3 H), 5,6 (m, 1 H), 8,4 (s, 2 H), 10,0 (s, 2 H), 11,1 (s, 1 H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -74, MS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_2$  requer: 469, encontrado 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Exemplo 192**

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (E192)



A uma solução de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida (D108) (5 g, 13,37 mmol) e Et<sub>3</sub>N (7,46 mL, 53,5 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de ciclopentanocarbonilo (2,128g, 16,05 mmol). Após adição a mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 10min até LCMS mostrar que a reacção estava completa. Adicionou-se 150 mL de água, a fase orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada para dar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 200-300 mesh, EP:EA=1:2) para dar o composto em epígrafe (3,5 g) como um sólido branco. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 470,0 HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 10,26 (1H, s); 9,17 (2H, s); 7,41 (1H, d); 7,27 (1H, d); 4,55 (0,5H, br); 4,19-4,22 (1H, m); 3,74-3,77 (0,5H, m); 3,41-3,49 (2H, m); 3,14-3,18 (0,5H, m), 2,89-2,93 (1H, m); 2,52-2,80 (5H, m), 2,23 (3H, s); 1,45-2,14 (10H, m); 1,10-1,35 (3H, m).

### Exemplo 193

Sal do ácido trifluoroacético de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-cianobenzamida, (E193)



Foi adicionado cloreto de oxalilo (0,068 mL, 0,772 mmol) gota a gota a uma solução de ácido 3-cianobenzóico (101 mg, 0,686 mmol) em DCM (10 mL) e a mistura reaccional foi agitada a 40°C durante 2h. A mistura foi concentrada para dar o cloreto de acilo que foi adicionado a uma solução de (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(cicloentil)metanona (150 mg, 0,429 mmol) (D27) em piridina (2 mL). A mistura reaccional foi agitada à TA de um dia para o outro. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto em epígrafe (88 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 1,27-1,53 (m, 3 H) 1,56-2,00 (m, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 2,97-3,30 (m, 3 H) 3,42-3,72 (m, 3 H) 4,24 (d, J=12,35 Hz, 0,5 H) 4,45-4,57 (m, 2 H) 4,69 (s.br., 0,5 H) 7,57-7,61 (m, 1 H) 7,64 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H). MS (ESI) C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requer: 478, encontrado 479 (M+H<sup>+</sup>).

### Dados Biológicos

Como indicado acima, os compostos de acordo com a Fórmula I são moduladores de ROR $\gamma$ , e são úteis no tratamento de doenças mediadas por ROR $\gamma$ . As actividades biológicas dos compostos de acordo com a Fórmula I podem ser determinadas utilizando qualquer ensaio adequado para determinar a actividade de um composto candidato a modulador de ROR $\gamma$ , bem como modelos em tecido e *in vivo*.

### Ensaio de Transferência de Energia por Ressonância de Fluorescência (FRET)

Este ensaio baseia-se no conhecimento de que os receptores nucleares interagem com cofactores (factores de transcrição) de um modo dependente do ligando. O ROR $\gamma$  é um receptor nuclear típico pelo facto de possuir um domínio AF2 no domínio de ligação ao ligando (LBD) que interage com coactivadores. Os sítios de interacção foram mapeados para os motivos LXXLL nas sequências SRC1(2) do coactivador. Sequências peptídicas curtas contendo o motivo LXXLL mimetizam o comportamento do coactivador de comprimento completo.

O ensaio mede a interacção mediada pelo ligando do coactivador péptico com o domínio purificado de ligação do ligando ROR $\gamma$  expresso em bactérias (ROR $\gamma$ -LBD) para avaliar indirectamente a ligação do ligando. O ROR $\gamma$  tem um nível basal de interacção com o coactivador SRC1 (2) na ausência de ligando, assim é possível encontrar ligandos que inibem ou melhoram a interacção ROR $\gamma$ /SRC1(2).

#### Materiais

##### *Geração do plasmídeo ROR $\gamma$ -LBD de expressão bacteriana*

O domínio de ligação ao ligando ROR $\gamma$  humano (ROR $\gamma$ -LBD) foi expresso na estirpe BL21 (DE3) de *E. coli*

como uma proteína de fusão marcada com polihistidina aminoterminal. O ADN que codifica esta proteína recombinante foi subclonado num vector de expressão pET21a modificado (Novagen). Uma polihistidina marcada modificada (MKKHHHHHHLVPRGS) foi fundida na estrutura aos resíduos 263-518 da sequência RORy humana.

#### *Purificação da Proteína*

Aproximadamente 50 g de agregado celular de *E. coli* foi ressuspenso em 300 mL de tampão de lise (30 mM imidazol pH 7,0 e NaCl 150 mM). As células foram lisadas por sonicação e os detritos celulares foram removidos por centrifugação durante 30 minutos a 20 000 g a 4°C. O sobrenadante limpo foi filtrado através de um filtro de membrana de acetato de celulose de 0,45 µm. O lisado clarificado foi carregado para uma coluna (XK-26) empacotada com resina quelante de Níquel ProBond (Invitrogen), pré-equilibrada com imidazol 30 mM pH 7,0 e NaCl 150 mM. Após lavagem até à absorção de linha de base com o tampão de equilíbrio, a coluna foi eluída com um gradiente imidazol de 30 a 500 mM pH 7,0. As fracções da coluna contendo a proteína RORy-LBD foram reunidas e concentradas até um volume de 5 mL. A proteína concentrada foi carregada numa coluna Superdex 200 pré-equilibrada com Tris-Cl 20 mM pH 7,2 e NaCl 200 mM. As fracções contendo a proteína RORy-LBD desejada foram reunidas.

*Biotinilação de Proteína*

O ROR $\gamma$ -LBD purificado foi trocado por intermédio de diálise exaustiva [3 alterações de pelo menos 20 volumes (> 8000x)] outra vez PBS [Nafosfato 100 mM, pH 8 e NaCl 150 mM]. A concentração de ROR $\gamma$ -LBD era aproximadamente de 30 uM em PBS. Adicionou-se um excesso molar de cinco vezes de NHS-LC-Biotina (Pierce) num volume mínimo de PBS. Esta solução foi incubada com ocasional agitação suave durante 60 minutos à temperatura ambiente. O ROR $\gamma$ -LBD modificado foi dialisado contra 2 mudanças de tampão - TBS pH 8,0 contendo 5 mM de DTT, 2 mM de EDTA e 2% de sacarose - cada uma pelo menos 20 vezes o volume.

A proteína modificada foi dividida em alíquotas, congelada em gelo seco e armazenada a -80 °C. Foi submetida a uma análise de espectrometria de massa para revelar a extensão da modificação pelo reagente de biotinilação. De um modo geral, aproximadamente 95% da proteína tinha pelo menos um único local de biotinilação e a extensão total da biotinilação seguia uma distribuição normal de múltiplos locais variando de um a cinco. Um péptido biotinilado correspondendo ao aminoácido 676 a 700 (CPSSHSSLTERHKILHRLQEGSPS) do co-activador do receptor do coactivador do esteróide SRC1(2) foi gerado utilizando um método semelhante.



Ensaio

A preparação de péptido SRC1(2) marcado com Európio: uma solução de SRC1(2) biotinilado foi preparada por adição de uma quantidade apropriada de SRC1(2) biotinilado da solução padrão de 100uM a um tampão contendo 10 mM de DTT recém adicionado a partir de sólido para dar uma concentração final de 40 nM. Uma quantidade apropriada de Estreptavidina marcada com Európio foi então adicionada num tubo à solução de SRC1(2) biotinilada para dar uma concentração final de 10 nM. O tubo suavemente foi invertido e incubado durante 15 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se vinte vezes o excesso de biotina da solução padrão de 10 mM e o tubo foi invertido suavemente e incubado durante 10 minutos à temperatura ambiente.

Preparação de ROR $\gamma$ -LBD marcada com APC: uma solução de ROR $\gamma$ -LBD biotinilado foi preparada por adição de uma quantidade apropriada de ROR $\gamma$ -LBD biotinilado da solução padrão a um tampão contendo 10 mM de DTT recentemente adicionada a partir de sólido para dar uma concentração final de 40 nM. Uma quantidade apropriada de Estreptavidina marcada com APC foi então adicionada num tubo à solução de ROR $\gamma$ -LBD biotinilada para dar uma concentração final de 20 nM. O tubo foi suavemente invertido e incubado durante 15 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se então biotina em excesso de vinte vezes da

solução padrão de 10 mM e o tubo foi invertido suavemente e incubado durante 10 minutos à temperatura ambiente.

Foram misturados suavemente volumes iguais do péptido SRC1(2) marcado com Europium acima descrito e ROR $\gamma$ -LBD marcado com APC para dar ROR $\gamma$ -LBD 20 nM, APC-Estreptavidina 10 nM, SRC1 20nM(2) e Europio-Estreptavidina 5 nM . As misturas reaccionais foram incubadas durante 5 minutos. Utilizando uma unidade *stacker* Thermo Combi Multidrop 384, adicionaram-se 25  $\mu$ l das misturas reaccionais por poço às placas de ensaio de 384 poços contendo 1  $\mu$ l de composto de teste por poço em DMSO a 100%. As placas foram incubadas durante 1 hora e depois lidas num ViewLux em modo Lance para EU/APC.

### **Ensaio das Célula Jurkat de Luciferase**

ROR $\gamma$  é conhecido por se ligar a um elemento estimulador de CNS (sequências não codificadoras conservadas) no elemento promotor IL17. Neste ensaio, a actividade de ROR $\gamma$  é avaliada indirectamente utilizando um construtor de luciferase com vectores repórter de que contém o promotor IL17 humano tendo o elemento potenciador do SNC específico de ROR $\gamma$ . A inibição da actividade de ROR $\gamma$  por um composto resultará numa diminuição da actividade das células Jurkat de luciferase transfectadas com o construtor repórter.

Materiais*Linha celular Jurkat*

Para o plasmídeo repórter de luciferase, o promotor IL17 humano de 3 Kb contendo o elemento potenciador de CNS específico para ROR $\gamma$  foi amplificado por PCR a partir de ADN genómico humano e foi clonado sequencialmente num plasmídeo repórter pGL4-Luc2/higro como fragmentos XhoI-HindIII (1,1 Kb) e KpnI-XhoI (1,9 Kb). Para o fragmento de 1,1 Kb, foi utilizado PCR para amplificar a região promotora proximal de IL17 humano a partir de ADN genómico de células 293T utilizando os iniciadores como se segue: iniciador directo, 5'-TCGAGTAGAGCAGGACAGGGAGGAA-3' (o sítio XhoI está sublinhado) e o iniciador reverso, 5'-AAGCTTGGATGGATGAGTTTGTGCCT-3' (o sítio HindIII está sublinhado). As bandas de ADN de 1,1 kb foram excisadas, purificadas e inseridas num *Simple Vector* pMD19-T (Takara). Após a confirmação da sequenciação do ADN, o ADN de 1,1 kb foi digerido com XhoI e HindIII e inserido nos sítios XhoI/HindIII de pGL4.31 [luc2P/GAL4UAS/Hygro] (Promega) para gerar o construtor repórter pIL17-1kb-luc. Para o fragmento de 1,9 Kb, foi utilizado PCR para amplificar a região promotora proximal de IL 17 humano a partir de ADN genómico utilizando os iniciadores como se segue: iniciador directo, 5'-CTCGAGTGGTGAGTGCTGAGAGATGG-3' (o sítio XpnI está sublinhado) e o iniciador reverso, 5'-CTCGAGTGGTGA-GTGCTGAGAGATGG-3' (o sítio XhoI está sublinhado). As ban-

das de ADN de 1,9 kb resultantes foram excisadas, purificadas por gel, e clonadas num *Simple Vector* pMD19-T (Takara). A análise da sequenciação do ADN revelou que houve três pontos de mutação mas nenhum deles afectou a ligação de ROR $\gamma$ . O fragmento de ADN 1,9 kb foi libertado por dupla digestão com KpnI e XhoI e foi inserido em pIL17-1kb-luc para gerar o plasmídeo repórter de luciferase "pIL17-3kb-CNS-luc". Para sobre-expressar ROR $\gamma$ t, o ADNc de comprimento completo de ROR $\gamma$ t humano idêntico à sequência publicada NM\_001001523 foi clonado em pcDNA3.1 nos sítios de clonagem de KpnI-NotI para gerar a sobreexpressão do plasmídeo de ROR "CDNA3.1DhROR $\gamma$ 49-8".

O plasmídeo repórter de luciferase e o plasmídeo de sobreexpressão ROR $\gamma$ t foram transfectados na linha celular Jurkat e foi identificado um clone estável. O clone estável cresceu em FBS dialisado 10% em RPMI (1640) com 800ug/mL geneticina e 400ug/mL de higromecina.

### Ensaio

Os compostos foram dissolvidos em DMSO em três concentrações, 10mM, 400uM e 16uM, e foram distribuídos numa placa de ensaio de 384-poços a 40nL, 12,5nL, 5nL respectivamente. O volume foi ajustado com DMSO puro para dar um volume final uniforme de 40 nL células Jurkat acima descritas foram contadas e centrifugadas. O meio de crescimento foi descartado e as células foram ressuspensas

com meio de ensaio (RPMI livre de fenol vermelho) a  $1 \times 10^6$ /mL. As células foram adicionadas a cada um dos compostos nas placas de ensaio. As células foram quer não tratadas quer tratadas com microesferas CD3 (Miltenyi Biotec) a 1 ul esferas por 500.000 células. As células foram cultivadas de um dia para o outro e foi levado a cabo o ensaio de luciferase (Promega). Os dados foram recolhidos por ViewLux (utilizando definição de luciferase *greiner* 384).

### **Ensaio Diferenciação de Células Th17**

#### ELISA

Células CD4<sup>+</sup> de ratinhos foram purificadas utilizando o CD4<sup>+</sup> T Cell Isolation II Kit de acordo com as instruções do fabricante (Miltenyi Biotec). As placas de 96 poços foram pré-revestidas com anticorpos anti-mCD3. Poços não revestidos foram utilizados como controlo. As células CD4<sup>+</sup> foram ressuspensas em meio RPMI 1640 completo e foram adicionadas às placas de 96-poços. O *cocktail* de citocina e o composto foram em seguida adicionados aos poços. Os anticorpos e as citocinas (todos de R&D Systems) utilizados no ensaio foram seleccionados de entre os seguintes: anti-mCD3; anti-mCD28; anti-mIFN $\gamma$ ; anti-mIL4; mIL-6; mIL-23; mIL-1 $\beta$ ; hTGF- $\beta$ 1. A cultura foi incubada a 37°C durante 3 dias e os supernadantes foram recolhidos para ELISA. Os ELISAs IL-17 foram levados a cabo de acordo com as

instruções do fabricante (R&D Systems). Os resultados foram analisando o utilizando *software* Prism com regressão não linear para determinar pIC50.

#### Coloração intracelular

A cultura de diferenciação de Th17 descrita acima foi mantida durante 5 dias e as células foram analisadas por coloração intracelular IL-17 e IFN- $\gamma$  de acordo com as instruções do fabricante (BD Biosciences).

#### Dados do Ensaio

Os dados descritos abaixo representam um valor médio de pIC50 dos resultados do teste múltiplo se o teste foi realizado mais do que uma vez. É entendido que os dados ilustrados abaixo podem ter uma variação razoável dependendo das condições específicas e procedimentos utilizados pelo técnico que leva a cabo o teste.

Todos os compostos exemplificados excepto os Exemplos 9, 16, 26, 30, 37, 59, 83-85, 93, 94, 102, 118, 129, 130, 142, 154, 156, 158, 160, 161, 165, e 167-169 foram testados no ensaio FRET duplo descrito acima. Verificou-se que todos os compostos testados tinham um pIC50 entre 5 e 8. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 20, 66, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192 e 193

tinham um pIC50 de aproximadamente 7, 7,4, 6,7, 7,1, 7,1, 6,9, 7,2, 7,3, 6,8, 6,6, 6,7 e 7,2, respectivamente.

Todos os compostos exemplificados excepto os Exemplos 9, 12, 14, 20-26, 28, 38-62, 64, 68, 69, 82, 83, 106, 107, 111, 115-120, 122-124, 126, 138, 141-145, 152, 157-162, 164, 166-170 e 172-192 foram testados no ensaio de célula Jurkat de luciferase descrito acima. Verificou-se que todos os compostos testados excepto o Exemplo 36 têm pIC50 entre 5 e 9. Por exemplo, o Exemplo 66 e o Exemplo 193 tem um pIC50 médio de aproximadamente 8,3 e 8,6. O Exemplo 36 foi testado uma vez e verificou-se que tem um pIC50 abaixo de 5, o limite de detecção do ensaio.

Todos os compostos exemplificados excepto os Exemplos 2-4, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 26, 28, 48-50, 52-54, 64, 65, 68, 69, 75, 81, 86, 87, 94, 95, 105, 114-117, 122, 126, 132, 134-136, 143, 144, 146, 154, 156, 158-162, 177 e 179 foram testados no ensaio de diferenciação de Células Th17 descrito acima. Verificou-se que todos os compostos testados excepto o Exemplo 129 têm um pIC50 superior a 5. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 20, 66, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192 e 193 têm um pIC50 médio de aproximadamente 7,5, 9,1, 7,08, 7,68, 7,43, 8,5, 8,06, 8,29, 7,89, 7,58, 8,1 e 8,3, respectivamente. O Exemplo 129 foi testado uma vez e verificou-se que têm um pIC50 abaixo de 5, o limite de detecção do ensaio.

**Estudos de EAE**

A encefalomielite auto-imune experimental (EAE) é um modelo animal da esclerose múltipla. A capacidade de um composto teste de melhorar a EAE foi medida nos estudos de EAE. Ratinhos do tipo selvagem da estirpe C57BL/6 (B6) foram obtidos do Shanghai Laboratory Animal Resource Center e foram mantidos em condições isentas de patogénico. A EAE foi induzida por injeções intravenosas de 100 ng de toxina de tosse convulsa (List Biological Laboratories) e imunização subcutânea com uma emulsão composta por péptido MOG35-55 (300 mg/ratinho) em PBS e um volume igual de adjuvante de Freund completo contendo 5 mg/mL (Difco Laboratories) no dia 0, seguido de outras injeções intravenosas de 100 ng de toxina de tosse convulsa no dia 2, tal como descrito anteriormente (Wang et al (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441). Para o tratamento da EAE, cada composto ou veículo PBS foi administrado oralmente a partir do dia 0 a várias doses seleccionadas de 3, 10, 30 e 100 mg kg duas vezes por dia. Os ratinhos foram classificados diariamente de acordo com a gravidade de doença utilizando um sistema de classificação de EAE (Wang et al (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441): 0, sem sinais evidentes de doença; 1, cauda flácida, ou fraqueza nos membros posterior, mas não ambos; 2, cauda flácida e paraparésia (fraqueza, paralisia incompleta de um ou de dois membros posteriores); 3, paraparesia (paralisia completa dos dois membros posteriores); 4, paraparésia com fraqueza ou paralisia dos membros anteriores; e 5, estado



moribundo ou morte. Os dados de classificação clínica podem ser expressos como  $\pm$  S.E.M médios.

### Resultados

Os Exemplos 20, 62, 175, 184 e 190-192 foram testados no estudo de EAE numa ou mais das doses que se seguem: 3, 10, 30 ou 100 mg/kg. Os Exemplos 20, 175, 184 e 192 mostraram atrasar o início da EAE e diminuir a classificação clínica começando com 3, 10 ou 30 mg/kg. Os Exemplos 62, 190 e 191 mostraram atrasar o início da EAE para 30 mg/kg.

### Estudos Percutâneos In Vitro

O vitro estudo percutâneo tem como objectivo prever o nível de penetração percutâneo obtida para um composto numa formulação tópica para psoríase. Este ensaio acoplado com a potência intrínseca do composto é utilizado para prever a probabilidade de sucesso de um composto de atingir o alvo. Quanto maior a razão da penetração percutânea em relação à potência intrínseca, maior será a razão entre a concentração local na pele em relação à potência intrínseca e assim maior a probabilidade de um composto de atingir o alvo numa formulação tópica.

Os compostos foram fabricos num creme aquoso modificado a pH=6.

Composição aquosa em creme

Ingredientes	% p/p
Álcool cetosteárico	7,2
Cetomacrogol 1000	1,8
Parafina branca macia	15,0
Parafina líquida	6,0
Água	57,0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,6
Ácido Cítrico	0,2
Propilenoglicol	10,0
Metiloparabeno	0,1
Cafeína	0,1
API#1	1,0
API#2	1,0
API#3	1,0

O estudo foi levado a cabo com dermatômos abdominais de pele humana proveniente de três doadores de pele utilizando células de difusão Franz de 2 cm<sup>2</sup>. O fluido receptor consistiu em albumina de soro bovino (4% p/v) em azida de sódio a 0,1% p/v em solução salina tamponada com fosfato e foi aquecido a 37 °C para se obter 32 °C na superfície da pele. A formulação de creme foi aplicada no lado do dador numa dose de 10 mg, *i.e.*, 5 mg/cm<sup>2</sup>. As amostras foram colhidas nos seguintes instantes: t = 0, 3, 6, 9 e 24 h. As amostras receptoras foram então ensaiadas utilizando um método baseado na precipitação da proteína com acetonitrilo seguida por análise LC/MS/MS. O fluxo

percutâneo (em ng/cm<sup>2</sup>/h) foi determinado utilizando a API individual (numa composição múltipla) que tinha penetrado no compartimento receptor durante 24 horas por cm<sup>2</sup>.

### Resultados

Conforme se mostra na Tabela abaixo, os Exemplos 66, 163 e 164 foram testados no estudo percutâneo *in vitro* e mostraram uma penetração percutânea média ao longo de 24h superior a 1ng/cm<sup>2</sup>/h. Dos três compostos testados, o Exemplo 66 tem a mais elevada razão de penetração percutâneo (Flux) em relação à potência intrínseca (ensaio de IC50 de diferenciação de células Th17) e assim a melhor oportunidade para comprometer o alvo numa formulação tópica.

Composto	Fluxo ao longo de 24 h (ng/cm <sup>2</sup> /h)	Ensaio de pIC50 de diferenciação células Th17	Ensaio de IC50 de diferenciação de células Th17 (ng/mL)	Flux (ng/cm <sup>2</sup> /h) /IC50 (ng/ mL)
Exemplo 163	7,73	7,6	11,4	0,68
Exemplo 164	3,12	7,7	9,3	0,33
Exemplo 66	3,43	9,1	0,4	9,3

### Estudos de AIC

A Artrite Induzida por Colagénio (AIC) é um modelo animal da artrite reumatóide. A AIC pode ser induzida em ratinhos DBA/1 machos com 8 semanas de idade via uma injeção intradérmica (i.d.) inicial de uma emulsão constituída por colagénio bovino tipo II em CFA. Os

ratinhos são injectados intraperitonealmente (i.p.) com colagénio bovino tipo II 21 dias mais tarde para aumentar o sistema imunitário, resultando em resultando em inflamação crónica tanto nas patas traseiras como nas patas dianteiras. Cada composto é administrado aos ratinhos a 100 mg/kg duas vezes por dia começando no dia 20 após a primeira imunização. Os ratinhos são examinados em relação ao início e gravidade da doença de uma forma cega. Os sintomas da artrite podem ser classificados pelo seguinte sistema de classificação: grau 0, aparência normal; grau 1, ligeiro eritema/eritema (1-3 dígitos); grau 2, eritema/eritema em mais do que 3 dígitos ou inchaço leve na articulação do tornozelo/pulso; grau 3, eritema/eritema em toda a pata; grau 4, eritema intenso/eritema toda a pata estendido às articulações proximais, anquilose, perda da função. Cada membro é classificado, dando uma pontuação máxima possível de 16 por ratinho. Os resultados da classificação podem ser expressos como 6 s.e.m. médios. O volume do pé dos ratinhos pode ser determinado utilizando um instrumento de medida de volume do pé YLS-7B (Shandong Academy of Medical Science).

### **Métodos de Utilização**

Os compostos de Fórmula (I) são moduladores de  $ROR\gamma$  e podem ser úteis no tratamento de doenças mediadas por  $ROR\gamma$ , em particular doenças auto-imunes ou inflamatórias. Exemplos de doenças inflamatórias ou auto-imunes da invenção incluem esclerose múltipla, artrite

reumatóide, psoríase, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, síndrome de Sjorgen, neurite óptica, doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, diabetes tipo I, neuromielite óptica, miastenia gravis, uveíte, síndrome de Guillain-Barre, artrite psoriática, doença de Gaves e alergia. Assim, num outro aspecto a invenção é dirigida para métodos de tratamento de doenças auto-imunes e inflamatórias mediadas por ROR $\gamma$ .

Num outro aspecto, a presente invenção também fornece um composto de Fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para utilização em terapia.

Num outro aspecto, a presente invenção também fornece um composto de Fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de doenças inflamatórias e auto-imunes mediadas por ROR $\gamma$ .

Num outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de esclerose múltipla.

Num outro aspecto, a presente invenção fornece (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184), ou um seu sal farmacologicamente

aceitável, para utilização no tratamento de esclerose múltipla.

Num outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de psoríase.

Num outro aspecto, a presente invenção fornece (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E66), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de psoríase.

Num outro aspecto, a presente invenção é dirigida para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de doença inflamatórias ou auto-imunes mediadas por ROR $\gamma$ .

Ainda num outro aspecto, a presente invenção é dirigida para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de esclerose múltipla.

Ainda num outro aspecto, a presente invenção é dirigida para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de psoríase.

Como é aqui utilizado, "tratar" em relação a uma condição significa: (1) melhorar ou prevenir a condição ou um ou mais das manifestações biológicas da condição, (2) interferir com (a) um ou mais pontos na cascata biológica que conduzem a ou são responsáveis pela condição ou (b) uma ou mais das manifestações biológicas da condição, (3) para aliviar um ou mais dos sintomas ou efeitos associados com a condição, ou (4) retardar a progressão da condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição.

Como indicado acima, "tratamento" de uma condição inclui a prevenção da condição. O técnico perito entenderá que "prevenção" não é um termo absoluto. Em medicina, "prevenção" é entendido como se referindo a administração profiláctica de um fármaco para diminuir substancialmente a probabilidade ou gravidade de uma condição ou manifestação biológica desta, ou para atrasar o início de tal condição ou manifestação biológica desta.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via de administração adequada, incluindo ambas a administração sistemática e atópica administração. A administração sistemática inclui administração oral, parentérica administração, transdérmica administração, administração rectal, e administração por inalação. Administração parentérica refere-se a vias de administração diferentes da entérica, transdérmica, ou por inalação, e é tipicamente por injeção ou infusão. Administração paren-

térica inclui injeção ou infusão intravenosa, intramuscular, e subcutânea. Inalação refere-se à administração nos pulmões humanos seja inalado através da boca ou através das passagens nasais. Administração tópica inclui a aplicação na pele assim como à administração intra-ocular, óptica, intravaginal, e intranasal.

Os compostos da invenção podem ser administrado uma vez ou de acordo com um regime de dosagem em que várias doses são administradas em intervalos de tempo variáveis durante um dado período de tempo. Por exemplo, as doses podem ser administradas um, dois, três, ou quatro vezes por dia. As doses podem ser administradas até se ter atingido o efeito terapêutico desejado ou indefinidamente para manter o efeito terapêutico desejado. Regimes de dosagem adequados para um composto da invenção dependem das propriedades farmacocinéticas desse composto, tal como absorção, distribuição, e meia vida, que podem ser determinados pelo técnico perito. Além disso, regimes de dosagem adequados, incluindo a duração da administração de tais regimes, para um composto da invenção dependem da condição a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade e da condição física do indivíduo a ser tratado, do historial médico do indivíduo a ser tratado, da natureza da terapia concorrente, o efeito terapêutico desejado, e factores semelhantes incluído o conhecimento e a competência do técnico perito. Será ainda entendido pelos técnicos peritos que regimes de dosagem adequados podem requerer ajustamentos dada a resposta individual ao regime de dosagem ou



ao longo de tempo à medida que as necessidades do indivíduo mudam.

Tipicamente dosagens diárias podem variar dependendo da via de administração particular escolhida. Dosagens diárias típicas para administração oral variam desde 0,1 mg até 1000 mg. Dosagens diárias típicas para administração tópica variam desde cerca de 0,001% até cerca de 10% w/w (percentagem em peso) e preferencialmente desde cerca de 0,01% até cerca de 1% w/w.

Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser administrados como pro-fármacos. Como é aqui utilizado, um "pro-fármaco" de um composto da invenção é um derivado funcional do composto que, após administração a um indivíduo, eventualmente liberta o composto da invenção *in vivo*. A administração de um composto da invenção como um pro-fármaco pode permitir ao técnico perito fazer um ou mais do que se segue: (a) modificar o início do composto *in vivo*; (b) modificar a duração da acção do composto *in vivo*; (c) modificar o transporte ou a distribuição do composto *in vivo*; (d) modificar a solubilidade do composto *in vivo*; e (e) ultrapassar ou ultrapassar um efeito secundário ou outra dificuldade encontrada com o composto. Tipicamente derivados funcionais utilizados para preparar pro-fármacos incluem modificações do composto que são quimicamente ou enzimaticamente clivados *in vivo*. Tais modificações, que incluem a preparação de fosfatos, amidas, ésteres, tio-ésteres, carbonatos, e carbamatos, são bem conhecidos dos peritos na técnica.

## Composições

Os compostos da invenção serão normalmente, mas não necessariamente, formulados em composições farmacêuticas antes da administração a um indivíduo. Assim, num outro aspecto a invenção é dirigida a composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas a granel em que uma quantidade segura e eficaz de um composto da invenção pode ser extraída e em seguida dada ao indivíduo tal como em pós ou xaropes. Alternativamente, as composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas na forma de dosagem unitária em que cada unidade fisicamente discreta contém uma quantidade segura e eficaz de um composto da invenção. Quando preparadas na forma de dosagem unitária, as composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm desde 0,1 mg até 1000 mg.

As composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm um composto da invenção. No entanto, em algumas formas de realização, as composições farmacêuticas da invenção contêm mais do que um composto da invenção. Por exemplo, em algumas formas de realização as composições farmacêuticas da invenção contêm dois compostos da invenção. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção

podem opcionalmente compreender ainda um ou mais compostos farmacologicamente activos adicionais.

Como é aqui utilizado, "excipientes farmacologicamente aceitáveis" significa um material, composição ou veículo farmacologicamente aceitável envolvido em dar forma ou consistência à composição farmacêutica. Cada excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da composição farmacêutica quando misturado de tal modo que as interacções que reduziriam substancialmente a eficácia do composto da invenção quando administradas a um indivíduo e as interacções que resultariam em composições farmacêuticas que não são farmacologicamente aceitáveis são evitadas. Além disso, cada excipiente deve naturalmente ser de pureza suficientemente elevada para o tornar farmacologicamente aceitável.

O composto da invenção e o excipiente ou os excipientes farmacologicamente aceitáveis serão tipicamente formulados numa forma de dosagem adaptada para administração ao indivíduo pela via de administração desejado. Por exemplo, as formas de dosagem incluem as adaptadas para (1) administração oral tal como comprimidos, cápsulas, *caplets*, pílulas, trociscos, pós, xaropes, elixires, suspensões, soluções, emulsões, saquetas e hóstias; (2) administração parentérica tal como soluções, suspensões, e pós para reconstituição estéreis; (3) administração transdérmica tal como adesivos transdérmicos; (4) administração rectal tal como supositórios; (5) inalação tal como pós secos,

aerossóis, suspensões, e soluções; e (6) administração tópica tal como cremes, unguentos, loções, soluções, pastas, pulverizações, espumas e géis.

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados irão variar dependendo da forma de dosagem particular escolhida. Além disso, excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados podem ser escolhidos para uma função particular que podem ter na composição. Por exemplo, certos excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser escolhidos pela sua capacidade para facilitar a produção de formas de dosagem uniformes. Determinados excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser escolhidos pela sua capacidade para facilitar a produção de formas de dosagem estáveis. Alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser escolhidos pela sua capacidade para facilitar o transporte do composto ou compostos da invenção, depois de administrados ao indivíduo, de um órgão ou porção do corpo, a outro órgão ou parte do corpo. Alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser escolhidos pela sua capacidade para aumentar a conformidade.

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem os seguintes tipos de excipientes: Diluentes, enchimentos, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, agentes de granulação, agentes de revestimento, agentes molhantes, solventes, co-solventes, agentes de suspensão, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de mascaramento de sabor, agentes coran-

tes, agentes antiaglutinantes, agentes humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento da viscosidade, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoactivos e agentes de tamponamento. O técnico perito entenderá que alguns excipientes farmacologicamente aceitáveis podem ter mais do que uma função e podem ter funções dependendo da quantidade do excipiente que está presente na formulação e que outros ingredientes estão presente na formulação.

Os técnicos peritos possuem o conhecimento e a habilidade na técnica que lhes permitem seleccionar excipientes apropriados farmacologicamente aceitáveis em quantidades apropriadas para utilização na invenção. Além disso, há uma série de recursos que estão disponíveis para o especialista na técnica que descrevem excipientes farmacologicamente aceitáveis e podem ser úteis na selecção de excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados. Exemplos incluem Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), e The Handbook of Pharmaceutical Excipients (The American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Press).

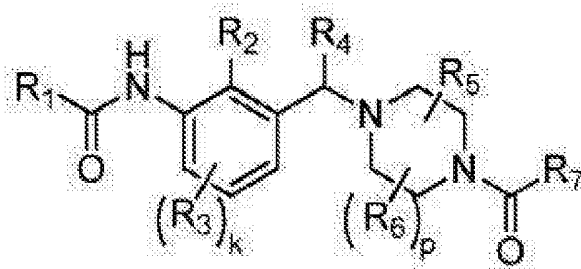
As composições farmacêuticas da invenção são preparadas utilizando técnicas e métodos conhecidos dos peritos nas técnicas. Alguns dos métodos habitualmente utilizados na técnica são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Num aspecto, a invenção é dirigida para uma forma de dosagem oral sólida tal como um comprimido ou cápsula compreendendo uma quantidade segura e eficaz de um composto da invenção e a diluente ou enchimento. Diluentes e enchimentos Adequados incluem lactose, sucrose, dextrose, manitol, sorbitol, amido (e.g. amido de milho, amido de batata, e amido pré-gelatinizado), celulose e seus derivados (e.g. celulose microcristalina), sulfato de cálcio, e fosfato de cálcio dibásico. A forma de dosagem oral sólida pode ainda compreender a ligante. Ligantes adequados incluem amido (e.g. amido de milho, amido de batata, e amido pré-gelatinizado), gelatina, acácia, alginato de sódio, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona, e celulose e seus derivados (e.g. celulose microcristalina). A forma de dosagem oral sólida pode ainda compreender um desintegrante. Desintegrantes adequados incluem crospovidona, sódio glicolato de amido, croscarmelose, ácido algínico, e sódio carboximetilato de celulose. A forma de dosagem oral sólida pode ainda compreender um lubrificante. Lubrificantes adequados incluem ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e talco.

Lisboa, 21 de junho de 2017

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um composto de Fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável



Fórmula I

em que:

R1 é:

- C1-C6 alquilo;
- metilo substituído com i) C3-C5 cicloalquilo; ii) fenoxi; ou iii) um fenilo e um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por: metilo, halogeno e metoxi;
- etilo substituído com i) fenilo, o referido fenilo é opcionalmente substituído com halogeno ou metoxi, ou ii) heteroarilo;
- benzilo, em que o grupo fenilo do referido benzilo é opcionalmente substituído com halogeno, metoxi ou SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- C2 alcenilo opcionalmente substituído com um F e um fenilo;

- C3-C7 cicloalquilo, o referido cicloalquilo é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados do grupo constituído por fenilo, metilo e F; ou o referido cicloalquilo está opcionalmente fundido a um anel fenilo;
- heterocicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois C1-C3 alquilo;
- heteroarilo opcionalmente substituído com um a dois substituintes seleccionado do grupo constituído por: C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi e CF<sub>3</sub>; e
- fenilo substituído com um a três substituintes seleccionados do grupo constituído por:

- i) halogeno;
- ii) CN;
- iii) C1-C3 alquilo opcionalmente substituído com um a três F;
- iv) C1-C3 alcoxi;
- v) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRaRb;
- vi) C(O)CH<sub>3</sub>; e
- vii) CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

R2 é halogeno ou C1-C3 alquilo;

R3 é halogeno ou metilo;

R4 é H ou metilo;

R5 é C1-C3 alquilo;

R6 é C1-C3 alquilo;



R7 é seleccionado do grupo constituído por:

- C1-C7 alquilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo constituído por halogeno, C3-C5 cicloalquilo e CF<sub>3</sub>;
- C3-C7 cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionado do grupo constituído por F, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, metilo e metoxi,

cada k é 0 ou 1; cada p é 0 ou 1; cada n é 0, 1 ou 2;  
cada Ra é H ou C1-C3 alquilo; cada Rb é H ou C1-C3 alquilo;

2. Um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1, em que R1 é heteroarilo substituído com C1-C3 alquilo.

3. Um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que R1 é piridinilo substituído com metilo.

4. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R2 é metilo.

5. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que k é 1 e R3 é Cl ou F.

6. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R4 é H.

7. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que R5 é metilo.

8. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que p é 0.

9. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R7 é C3-C6 cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou dois F ou metilo.

10. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R7 é ciclobutilo substituído com metilo ou dois F.

11. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R7 é ciclopentilo.

12. Um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 em que o composto é seleccionado de:

(S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida;

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;

(S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida;

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida;

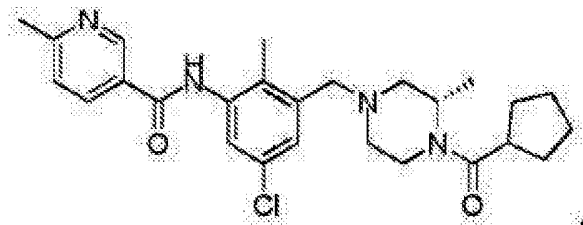
N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida; e

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidino-5-carboxamida.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15. (S)-N-(5-Cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida de Fórmula:



16. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

17. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização em terapia.

18. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento de psoríase.

19. (S)-N-(5-Cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida para utilização no tratamento de psoríase.

20. Um composição farmacêutica que compreende o composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

21. Uma composição farmacêutica que compreende (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 21 de junho de 2017

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citados na Descrição**

- \* WO 2012158784 A
- \* WO 2012139775 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* JETTEN; JOO. *Adv. Dev. Biol.*, 2006, vol. 16, 313-355
- \* JETTEN. *Nucl. Recept. Signal.*, 2009, vol. 7, e003
- \* MANEL et al. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, 641-649
- \* STEINMAN. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, 1517-1522
- \* LEUNG et al. *Cell. Mol. Immunol.*, 2010, vol. 7, 182-189
- \* KORN et al. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, 485-517
- \* IVANOV et al. *Cell*, 2006, vol. 126, 1121-1133
- \* JETTEN; JOO. *Adv. Dev. Biol.*, 2006, vol. 16, 313-355
- \* MEIER et al. *Immunity*, 2007, vol. 26, 643-654
- \* ALOISI; PUJOL-BORRELL. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, 205-217
- \* JAGER et al. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, 7169-7177
- \* SERAFINI et al. *Brain Pathol.*, 2004, vol. 14, 164-174
- \* MAGLIOZZI et al. *Brain*, 2007, vol. 130, 1089-1104
- \* BARNES. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, 183-192
- \* T. GREENE; P. WUTS. *Protecting Groups in Chemical Synthesis*. John Wiley & Sons, 1999
- \* WANG et al. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, 2434-2441
- \* Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company
- \* The Handbook of Pharmaceutical Additives. Gower Publishing Limited
- \* The Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press