

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2013.07.10	(73) Titular(es): VIIV HEALTHCARE UK LIMITED 980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD, MIDDLESEX TW8 9GS GB
(30) Prioridade(s): 2012.07.12 US 201261670800 P 2012.07.15 US 201261671787 P 2013.01.22 US 201361755047 P 2013.02.14 US 201361764716 P	(72) Inventor(es): MARTHA ALICIA DE LA ROSA US BRIAN ALVIN JOHNS US WIESLAW MIECZYSLAW KAZMIERSKI US VICENTE SAMANO US LITA SUWANDI US
(43) Data de publicação do pedido: 2015.06.03	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2017.08.23 227/2017	

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE VIH**

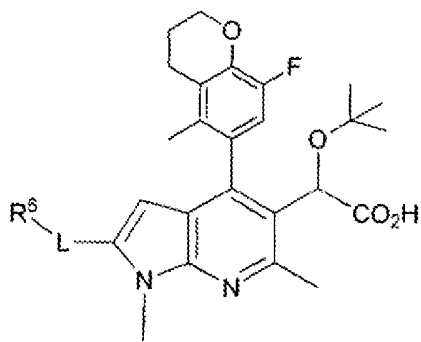
(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS DE FÓRMULA II E OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, AS SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, OS SEUS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO, E A SUA UTILIZAÇÃO PARA TRATAR INFEÇÕES VIRAIS MEDIADAS POR UM ELEMENTO DA FAMÍLIA RETROVÍRUS DE VÍRUS, TAL COMO O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH). (FÓRMULA II)

RESUMO

"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE VIH"

São proporcionados compostos de fórmula II e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, as suas composições farmacêuticas, os seus métodos de preparação, e a sua utilização para tratar infeções virais mediadas por um elemento da família retrovírus de vírus, tal como o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). (Fórmula II)



(II)

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE VIH"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de azaindole substituídos, composições farmacêuticas, e a sua utilização para (i) inibir a replicação do VIH num indivíduo infetado com VIH, ou (ii) tratar um indivíduo infetado com VIH, administrando tais compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) conduz à contração da doença de imunodeficiência adquirida (SIDA). O número de casos de VIH continua a aumentar e, atualmente, mais de vinte e cinco milhões de indivíduos em todo o mundo sofrem do vírus. Presentemente, a supressão a longo prazo da replicação viral com fármacos antirretrovirais é a única opção para o tratamento da infeção por VIH-1. De facto, a U.S. Food and Drug Administration aprovou vinte e cinco fármacos ao longo de seis classes de inibidor diferentes, as quais se mostrou aumentarem bastante a sobrevivência do doente e a qualidade de vida. Contudo, são ainda necessárias terapias adicionais devido às interações fármaco-fármaco indesejáveis; interações fármaco-alimento; não adesão à terapia; e resistência ao fármaco devido à mutação do alvo enzimático.

Atualmente, praticamente todos os doentes positivos para o VIH são tratados com regimes terapêuticos de combinações de fármacos antirretrovirais, denominada terapia antirretroviral altamente ativa ("HAART"). Contudo, as terapias HAART são muitas vezes complexas, uma vez que deve ser administrada, muitas vezes, uma combinação de diferentes fármacos diariamente ao doente, para evitar a rápida emergência de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos. Apesar do impacto positivo da HAART na sobrevivência do doente, a resistência a fármacos pode ainda ocorrer. A emergência de isolados de VIH-1 multirresistentes tem graves consequências clínicas e deve ser suprimida com um novo regime de fármacos, conhecido como terapia de resgate.

As diretrizes atuais recomendam que a terapia de resgate inclua, pelo menos, dois e, de um modo preferido, três, fármacos totalmente ativos. Tipicamente, as terapias de primeira linha combinam três a quatro fármacos que visam as enzimas virais, transcriptase inversa e protease. Uma opção para a terapia de resgate é administrar diferentes combinações de fármacos da mesma classe mecanicista que permanecem ativas contra os isolados resistentes. Contudo, as opções para esta abordagem são muitas vezes limitadas, uma vez que as mutações resistentes conferem frequentemente resistência cruzada ampla a diferentes fármacos na mesma classe. Foram recentemente tornadas disponíveis estratégias terapêuticas alternativas com o desenvolvimento de inibidores de fusão, entrada e integrase. Contudo, a resistência a todas estas três novas classes de fármacos já tinha sido referida em laboratório e em doentes. O tratamento bem-sucedido prolongado de doentes infetados com VIH-1 com fármacos antirretrovirais irá, assim, requerer o desenvolvimento continuado de fármacos novos e melhorados com novos alvos e mecanismos de ação.

Por exemplo, ao longo da última década, foi referido que os inibidores do VIH visam a interação proteína-proteína entre a integrase do VIH-1 e o Fator de Crescimento Derivado do Epitélio do Cristalino/p75 ("LEDGF"). O LEDGF é um cofator de transcrição celular da integrase do VIH-1 que promove a integração viral de ADNc viral transcrito inverso no genoma das células do hospedeiro prendendo o complexo de pré-integração à cromatina. Devido ao seu papel crucial nos passos iniciais da replicação do VIH, a interação entre o LEDGF e a integrase representa outro alvo atrativo para a terapia com fármacos do VIH.

O documento WO2012/019003 descreve indole substituído e derivados de azaindole-oxoacetil-piperazinamida, e a sua utilização no tratamento de VIH e SIDA.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto que é:

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridín-4-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridín-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridín-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, ou ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Também é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A divulgação também proporciona intermediários sintéticos, métodos para preparar os compostos da invenção ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, e as suas composições e para as suas utilizações terapêuticas.

Em algumas formas de realização, é proporcionada uma composição compreendendo um composto da invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de uma infecção viral num doente mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus. Em algumas formas de realização, a infecção viral é mediada pelo vírus VIH.

Noutro aspeto, uma forma de realização particular da presente invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de um indivíduo infetado com VIH.

Ainda outro aspeto, uma forma de realização particular da presente invenção proporciona um composto da invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização na inibição da progressão da infeção por VIH num indivíduo em risco para infeção com VIH. Estas e outras formas de realização são adicionalmente descritas no texto que se segue.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE FORMAS DE REALIZAÇÃO REPRESENTATIVAS

Como aqui utilizado, a menos que especificado de outro modo, "alquilo" refere-se a um grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente possuindo desde 1 a 14 átomos de carbono e, em algumas formas de realização, desde 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo(C_x-C_y)" refere-se a grupos alquilo possuindo desde x a y átomos de carbono. O termo "alquilo" inclui, a título exemplificativo, grupos hidrocarbilo lineares e ramificados, tais como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), *n*-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butilo ((CH₃)₃C-), *n*-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) e neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

"Alcenilo" refere-se a um grupo hidrocarbilo linear ou ramificado possuindo desde 2 a 10 átomos de carbono e, em algumas formas de realização, desde 2 a 6 átomos de carbono ou 2 a 4 átomos de carbono e possuindo, pelo menos, 1 sítio de não saturação de vinilo (>C = C<). Por exemplo, alcenilo(C_x-C_y) refere-se a grupos alcenilo possuindo desde x a y átomos de carbono e pretende incluir, por exemplo, etenilo, propenilo, isopropileno, 1,3-butadienilo, e semelhantes.

"Arilo" refere-se a um grupo aromático de desde 6 a 14 átomos de carbono e nenhuns heteroátomos de anel e possuindo um anel único (e. g., fenilo) ou múltiplos anéis condensados (fundidos) (e. g., naftilo ou antrilo). Para os sistemas de múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte, e espiro possuindo anéis aromáticos e não aromáticos que não têm heteroátomos de anel, o termo "Arilo" ou "Ar" aplica-se quando o ponto de ligação está num átomo de carbono aromático (e. g., 5,6,7,8-tetra-hidronaftaleno-2-ilo é um grupo arilo, uma vez que o seu ponto de ligação está na posição 2 do anel fenilo aromático).

"Heteroarilo" refere-se a um grupo aromático de desde 1 a 14 átomos de carbono e 1 a 6 heteroátomos selecionados de oxigénio, azoto e enxofre, e inclui sistemas de anel único (e. g., imidazolilo) e de múltiplos anéis (e. g., benzimidazol-2-ilo e benzimidazol-6-ilo). Para os sistemas de múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte, e espiro possuindo anéis aromáticos e não aromáticos, o termo "heteroarilo" aplica-se se existir, pelo menos, um heteroátomo de anel e o ponto de ligação estiver num átomo de um anel aromático (e. g., 1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-ilo e 5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3-ilo). Em algumas formas de realização, o ou os átomos de anel de azoto e/ou enxofre do grupo heteroarilo são opcionalmente oxidados para proporcionar as unidades N-óxido (N→O), sulfinilo ou sulfonilo. Mais especificamente o termo heteroarilo inclui, mas não está limitada a piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpiridilo, benzofuranilo, tetra-hidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo,

benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, di-hidroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quianazolilo, quinoxalilo, tetra-hidroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, e ftalimidilo.

“Composto”, “compostos”, “entidade química” e “entidades químicas”, como aqui utilizado, referem-se a um composto aqui divulgado, e quaisquer formas dos compostos, incluindo os racematos, estereoisómeros, e tautómeros do composto ou compostos.

O termo “heteroátomo” significa azoto, oxigénio ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de azoto, tais como $N(O) \{N^+-O^-\}$ e enxofre, tais como $S(O)$ e $S(O)_2$, e a forma quaternizada de qualquer azoto básico.

“Racematos” refere-se a uma mistura de enantiómeros. Numa forma de realização da invenção, alguns dos compostos da invenção ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são enriquecidos enantiomericamente com um enantiómero, em que todos os carbonos quirais referidos estão numa configuração. Em geral, a referência a um composto ou sal enriquecido enantiomericamente, pretende indicar que o enantiómero especificado irá compreender mais do que 50% em peso do peso total de todos os enantiómeros do composto ou sal. Quando um composto da invenção ou da Tabela 1 está desenhado para indicar as suas ligações estereoisoméricas ou um enantiómero específico, será entendido por um especialista na técnica que tal desenho também ensina implicitamente a forma

racémica e estrutura do composto quando não existem ligações estereoisoméricas indicadas num desenho da estrutura de tal composto.

“Estereoisómero” ou “estereoisómeros” referem-se a compostos que diferem na quiralidade de um ou mais estereocentros. Os estereoisómeros incluem enantiómeros e diastereómeros.

“Solvato” ou “solvatos” de um composto referem-se àqueles compostos, como definidos acima, que estão ligados a uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de um solvente. Os solvatos de um composto incluem solvatos de todas as formas do composto. Em determinadas formas de realização, os solventes são voláteis, não tóxicos e/ou aceitáveis para administração a humanos em quantidades vestigiais. Os solvatos adequados incluem água.

“Tautómero” refere-se a formas alternativas de um composto que difere na posição de um protão, tais como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, ou as formas tautomérica de grupos heteroarilo contendo um átomo de anel ligado a uma unidade -NH- de anel e uma unidade = N- de anel, tais como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles e tetrazoles.

O termo “atropisómero” refere-se a um estereoisómero resultante de um eixo de assimetria. Isto pode resultar da rotação restrita em torno de uma ligação única, onde a barreira rotacional é elevada o suficiente para permitir a diferenciação das espécies isoméricas até e incluindo o isolamento incompleto de espécies diastereoméricas ou enantioméricas estáveis não interconvertidas. Um especialista na técnica irá reconhecer que, após instalar um R^x não simétrico no núcleo, é possível a formação

de atropisómeros. Além disso, quando é instalado um segundo centro quiral numa dada molécula contendo um atropisómero, os dois elementos quirais considerados em conjunto podem originar espécies estereoquímicas diastereoméricas e enantioméricas. Dependendo da substituição em torno do eixo de Cx, a interconversão entre os atropisómeros pode ou não ser possível e pode depender da temperatura. Em alguns casos, os atropisómeros podem interconverter-se rapidamente à temperatura ambiente e não resolver sob condições ambientais. Outras situações podem permitir a resolução e isolamento, mas a interconversão pode ocorrer durante um período de segundos a horas ou mesmo dias ou meses de tal modo que pureza ótica é degradada mensuravelmente ao longo do tempo. Ainda outras espécies podem ser completamente restritas da interconversão sob condições ambiente e/ou elevadas de tal modo que a resolução e isolamento sejam possíveis e se produzam espécies estáveis. Quando conhecidos, os atropisómeros resolvidos foram nomeados utilizando a nomenclatura helicoidal. Para esta designação, apenas os dois ligandos de prioridade mais elevada na frente e atrás do eixo são considerados. Quando a prioridade de volta do ligando 1 da frente para o ligando 1 de trás for no sentido horário, a configuração é *P*, se for no sentido anti-horário é *M*.

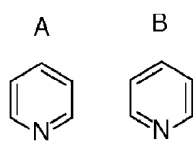
“Sal farmacologicamente aceitável” refere-se a sais farmacologicamente aceitáveis derivados de uma variedade de contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, apenas a título exemplificativo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amónio, e tetra-alquilamónio e, quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartarato, mesilato, acetato, maleato e oxalato. Os sais adequados incluem aqueles descritos em P. Heinrich Stahl, Camille

G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

"Doente" ou "indivíduo" referem-se a mamíferos e incluem mamíferos humanos e não humanos.

"Tratar" ou "tratamento" de uma doença num doente refere-se a 1) impedir que a doença ocorra num doente que está predisposto ou ainda não apresenta sintomas da doença; 2) inibir a doença ou parar o seu desenvolvimento; ou 3) amenizar ou provocar a regressão da doença.

Quando são desenhados compostos específicos que têm anéis aromáticos, tais como anéis arilo ou heteroarilo, então será entendido por um especialista na técnica que a localização aromática particular de quaisquer ligações duplas é uma mistura de posições equivalentes mesmo se estas foram desenhadas em diferentes localizações de composto para composto. Por exemplo, nos dois anéis de piridina (A e B) abaixo, as ligações duplas são desenhadas em diferentes localizações, contudo, estas são conhecidas como sendo a mesma estrutura e composto:



De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto que é selecionado do grupo consistindo de:

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridín-4-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridín-4-il]-1 H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridín-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(piridín-3-il)piridín-4-il]-1 H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)piridín-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridín-4-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridín-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridín-4-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridín-3-il]-1 H-pirrólo[2,3-b]piridín-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridín-3-il)carbonil]-

1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,
ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético, e
ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto como definido na Tabela 1, em que o composto está na sua forma racémica e não como um isómero individual.

De acordo com outra forma de realização da presente divulgação, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1, em que o composto está na forma de um sal.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1, em que o composto está na forma de um sal de ácido trifluoroacético.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1, em que existe um composto ou seu sal para utilização no tratamento de uma infecção viral num humano.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionada uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou Tabela 1, em que o composto está na forma de uma composição farmacêutica compreendendo um diluente farmacêuticamente aceitável.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1 para utilização na prevenção ou tratamento de uma infecção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1, para utilização na prevenção ou tratamento de uma infecção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, em que o referido vírus é um vírus VIH.

De acordo com outra forma de realização da presente divulgação, é proporcionado a composto da invenção, ou Tabela 1, e um ou mais agentes ativos contra um vírus VIH para utilização na prevenção ou tratamento de uma infecção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, em que o referido vírus é um vírus VIH.

De acordo com outra forma de realização da presente divulgação, é proporcionado um composto da invenção, ou Tabela 1, e um ou mais agentes ativos contra um vírus VIH para utilização na prevenção ou tratamento de uma infecção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, em que o referido vírus é um vírus VIH e o referido

agente ativo contra o vírus VIH é selecionado do grupo consistindo de Inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa; Inibidores não nucleotídicos da transcriptase inversa; Inibidores da protease; Inibidores da entrada, ligação ou fusão; Inibidores da integrase; Inibidores da maturação; Inibidores de CXCR4; e Inibidores de CCR5.

Tais compostos da invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A invenção contempla todos esses compostos, incluindo isómeros cis e trans, enantiómeros (-) e (+), enantiómeros (R) e (S), atropisómeros (P) e (M), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), as suas misturas racémicas e outras suas misturas, tais como misturas enriquecidas enantiomericamente ou diastereomericamente, como dentro do âmbito da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes num substituinte, tal como um grupo alquilo. Todos tais isómeros, bem como as suas misturas, e as suas formas racémicas pretendem estar incluídas nesta invenção.

Os isómeros (R) e (S) opticamente ativos e isómeros d e l podem ser preparados utilizando sínteses quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos utilizando técnicas convencionais. Se, por exemplo, for desejado um enantiómero particular de um composto da presente invenção, este pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivatização com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para proporcionar os enantiómeros desejados puros. Em alternativa, quando a molécula contém um grupo funcional básico, tal como um grupo amino, ou um grupo funcional ácido, tal como um grupo carboxilo, os sais diastereoméricos podem ser formados com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido por

resolução dos diastereómeros assim formados por cristalização fracional ou meios cromatográficos conhecidos na técnica, e subsequente recuperação dos enantiómeros puros. Além disso, a separação de enantiómeros e diastereómeros é frequentemente obtida utilizando cromatografia empregando fases estacionárias, quíricas, opcionalmente em combinação com derivatização química (e. g., formação de carbamatos a partir de amins).

Noutra forma de realização da invenção, é proporcionado um composto da invenção, em que o composto ou sal do composto é utilizado no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma infeção viral num humano.

Noutra forma de realização da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um diluente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção.

Numa forma de realização, a formulação farmacêutica contendo um composto da invenção ou um seu sal é uma formulação adaptada à administração parentérica. Noutra forma de realização, a formulação é uma formulação parentérica de longa ação. Numa forma de realização adicional, a formulação é uma formulação de nanopartícula.

Os compostos da presente invenção e os seus sais, solvatos, ou outros seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, podem ser empregues isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Os compostos da presente invenção e qualquer ou quaisquer outros agentes farmacêuticamente ativos podem ser administrados conjunta ou separadamente e, quando administrados separadamente, a administração pode ocorrer simultânea ou

sequencialmente, em qualquer ordem. As quantidades dos compostos da presente invenção e do ou dos outros agentes farmacologicamente ativos e os timings relativos de administração serão selecionados de modo a obter o efeito terapêutico combinado desejado. A administração em combinação de um composto da presente invenção e dos seus sais, solvatos ou outros derivados farmacologicamente aceitáveis com outros agentes de tratamento pode ser em combinação através da administração concomitantemente em: (1) uma composição farmacêutica unitária incluindo ambos os compostos; ou (2) composições farmacêuticas separadas, cada incluindo um dos compostos. Em alternativa, a combinação pode ser administrada separadamente num modo sequencial, em que um agente de tratamento é administrado primeiro e o outro em segundo ou vice-versa. Tal administração sequencial pode ser próxima no tempo ou remota no tempo. As quantidades do ou dos compostos da invenção ou os seus sais e do ou dos outros agentes farmacologicamente ativos e os timings relativos de administração serão selecionados de modo a obter o efeito terapêutico combinado desejado.

Como tal, os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais agentes úteis na prevenção ou tratamento de VIH.

Os exemplos de tais agentes incluem:

Inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa, tais como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, e agentes semelhantes;

Inibidores não nucleotídicos da transcriptase inversa (incluindo um agente possuindo atividade antioxidante, tais como imunocal, oltipraz, etc.) tais como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, imunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina e agentes semelhantes;

Inibidores da protease, tal como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir e agentes semelhantes;

Inibidores da entrada, ligação e fusão, tais como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 e BMS-626529, 5-Hélice e agentes semelhantes;

Inibidores da integrase, tais como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744 e agentes semelhantes;

Inibidores da maturação, tais como PA-344 e PA-457, e agentes semelhantes; e

Inibidores de CXCR4 e/ou CCR5, tais como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, bem como aqueles divulgados nos documentos WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740, e PCT/US03/39732 e agentes semelhantes.

O âmbito de combinações dos compostos desta invenção com agentes de VIH não está limitado àqueles mencionados acima, mas inclui, em princípio, qualquer combinação com qualquer composição farmacêutica útil para o tratamento de VIH. Como notado, em tais

combinações, os compostos da presente invenção e outros agentes de VIH podem ser administrados separadamente ou em conjunto. Além disso, um agente pode ser antes da, concorrente com a, ou subsequente, à administração de outro ou outros agentes.

A presente invenção pode ser utilizada em combinação com um ou mais agentes úteis como potenciadores farmacológicos, bem como com ou sem compostos adicionais para a prevenção ou tratamento de VIH. Os exemplos de tais potenciadores farmacológicos (ou reforçadores farmacocinéticos) incluem, mas não estão limitados a ritonavir, GS-9350 e SPI-452.

Ritonavir é ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metietil)-1-1[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, éster 5-tiazolilmetílico, [5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)] e está disponível da Abbott Laboratories de Abbott park, Illinois, como Norvir. Ritonavir é um inibidor da protease do VIH indicado com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infeção com VIH. O ritonavir também inibe o metabolismo de fármaco mediado por P450 bem como o sistema de transporte celular de glicoproteína P (Pgp), desse modo resultando em concentrações aumentadas de composto ativo dentro do organismo.

GS-9350 é um composto que está a ser desenvolvido pela Gilead Sciences da Foster City California como um potenciador farmacológico.

SPI-452 é um composto que está a ser desenvolvido pela Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Maryland, como um potenciador farmacológico.

Numa forma de realização da presente divulgação, um composto da invenção é utilizado em combinação com ritonavir. Numa forma de realização, a combinação é uma combinação de dose fixa oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o ritonavir é formulado como uma composição oral. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o ritonavir formulado como uma composição oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o ritonavir é formulado como uma composição injetável. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o ritonavir formulado como uma composição injetável.

Noutra forma de realização da presente divulgação, um composto da invenção é utilizado em combinação com GS-9350. Numa forma de realização, a combinação é uma combinação de dose fixa oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e GS-9350 é formulado como uma composição oral. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o GS-9350 formulado como uma composição oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o GS-9350 é formulado como uma composição injetável. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o GS-9350 formulado como uma composição injetável.

Numa forma de realização da presente divulgação, um composto da invenção é utilizado em combinação com SPI-452. Numa forma de

realização, a combinação é uma combinação de dose fixa oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o SPI-452 é formulado como uma composição oral. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o SPI-452 formulado como uma composição oral. Noutra forma de realização, o composto da invenção é formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o SPI-452 é formulado como uma composição injetável. Numa forma de realização, é um kit contendo o composto da invenção formulado como uma injeção parentérica de longa ação e o SPI-452 formulado como uma composição injetável.

Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregues em combinação com as entidades químicas aqui descritas, podem ser utilizados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas no Physicians' Desk Reference (PDR) ou como determinado de outro modo por um especialista na técnica.

Noutra forma de realização da invenção, é proporcionado um composto da invenção para utilização no tratamento de uma infeção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus.

Noutra forma de realização da invenção, é proporcionado um composto da invenção para utilização no tratamento de uma infeção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, em que o referido vírus é um vírus VIH.

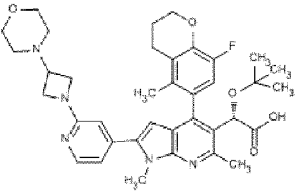
Noutra forma de realização da divulgação, é proporcionado um composto da invenção e um ou mais agentes ativos contra um

vírus VIH para utilização no tratamento de uma infeção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus.

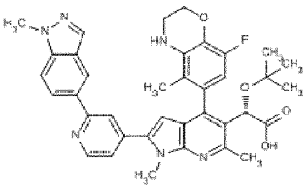
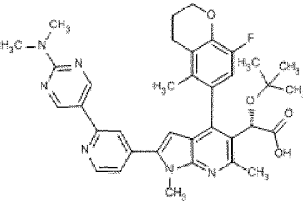
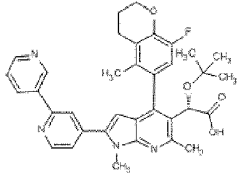
Noutra forma de realização da divulgação, é proporcionado um composto da invenção e um ou mais agentes ativos contra o vírus VIH para utilização no tratamento de uma infeção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, em que o referido agente ativo contra o vírus VIH é selecionado de Inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa; Inibidores não nucleotídicos da transcriptase inversa; Inibidores da protease; Inibidores da entrada, ligação e fusão; Inibidores da integrase; Inibidores da maturação; Inibidores de CXCR4; e Inibidores de CCR5.

Em formas de realização adicionais, o composto da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é escolhido dos compostos apresentados na Tabela 1 abaixo.

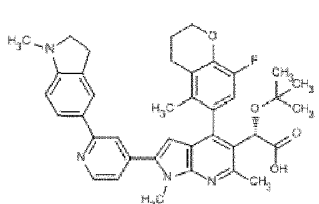
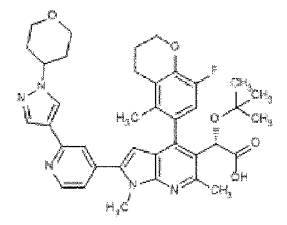
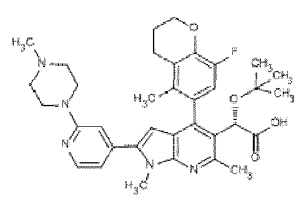
Tabela 1

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
1		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidina-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético

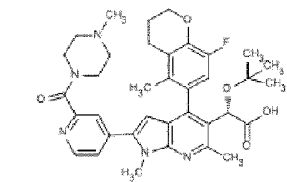
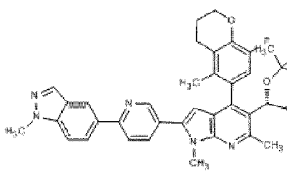
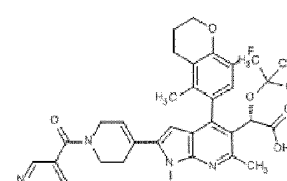
(Continuação)

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
2		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
3		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]piridin-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
4		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético

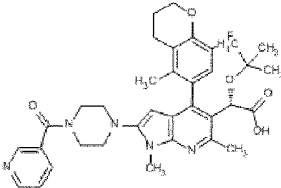
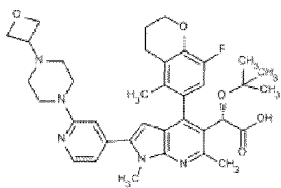
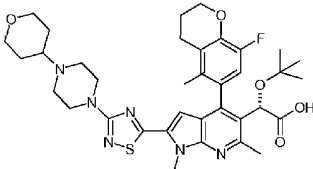
(Continuação)

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
5		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
6		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
7		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético

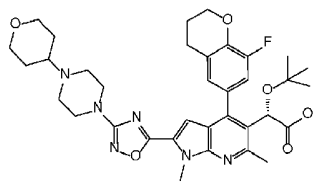
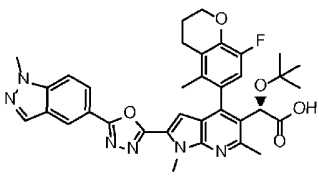
(Continuação)

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
8		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazina-1-il)carbonil]piridina-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]acético
9		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridina-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]acético
10		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridina-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]acético

(Continuação)

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
11		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
12		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
13		ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(Continuação)

Composto N° Exemplo N°	Estrutura	Nome
14		ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
15		ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

Os compostos da Tabela 1 foram sintetizados de acordo com os métodos de síntese, esquemas gerais, e os exemplos descritos abaixo.

Em determinadas formas de realização, o ou os compostos da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é escolhido dos compostos apresentados na Tabela 1.

Métodos de Síntese

Os métodos de síntese para as entidades químicas proporcionadas empregam materiais de partida facilmente disponíveis utilizando os métodos e procedimentos gerais seguintes. Será entendido que quando são dadas condições de processo típicas ou preferidas (*i. e.*, temperaturas de reação, tempos, razões molares de reagentes, solventes, pressões, etc.); podem ser também utilizadas outras condições de processo a menos que referido de outro modo. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes particulares ou solvente utilizados, mas tais condições podem ser determinadas por um especialista na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

Além disso, os métodos desta divulgação podem empregar grupos protetores que impedem determinados grupos funcionais de sofrer reações indesejadas. Os grupos protetores adequados para vários grupos funcionais, bem como as condições adequadas para proteger e desproteger grupos funcionais particulares são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, numerosos grupos protetores são descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, Nova Iorque, 1999, e referências aí citadas.

Além disso, as entidades químicas proporcionadas podem conter um ou mais centros quirais e tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisómeros puros, *i. e.*, como enantiómeros ou diastereómeros individuais, ou como misturas enriquecidas com estereoisómeros. Todos os tais estereoisómeros (e misturas enriquecidas) estão incluídos dentro do âmbito desta descrição, a menos que indicado de outro modo. Os estereoisómeros puros (ou misturas enriquecidas) podem ser preparados utilizando,

por exemplo, materiais de partida opticamente ativos ou reagentes estereosseletivos bem conhecidos na técnica. Em alternativa, as misturas racêmicas de tais compostos podem ser separadas utilizando, por exemplo, cromatografia de coluna quiral, agentes de resolução quiral, e semelhantes.

Os materiais de partida para as reações seguintes são geralmente compostos conhecidos ou podem ser preparados através de procedimentos conhecidos ou suas modificações óbvias. Por exemplo, muitos dos materiais de partida estão disponíveis de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Ernka-Chemce ou Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Outros podem ser preparados através de procedimentos, ou suas modificações óbvias, descritos em textos de referência convencionais, tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 e Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edição), e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que especificado em contrário, as reações descritas aqui ocorrem à pressão atmosférica, geralmente dentro de uma gama de temperaturas desde -78 °C a 200 °C. Além disso, exceto como empregue nos Exemplos ou como especificado de outro modo, os tempos e condições de reação pretendem ser aproximados, *e. g.*, ocorrendo a cerca da pressão atmosférica dentro de uma gama de temperaturas de cerca de -78 °C a cerca de 110 °C durante um período de cerca de 1 a cerca de 24 horas; as reações deixadas a

correr de um dia para o outro têm em média um período de cerca de 16 horas.

O termo "solvente" e as expressões "solvente orgânico" e "solvente inerte" significam, cada, um solvente inerte sob as condições da reação que são descritas em conjunto com estes, incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofuranilo ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina, e semelhantes.

O isolamento e purificação das entidades químicas e intermediários aqui descritos podem ser realizados, se desejado, através de qualquer procedimento de separação ou purificação adequado, tais como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia de coluna, cromatografia em camada fina ou cromatografia em camada espessa, ou uma combinação destes procedimentos. As ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolamento adequados podem ser obtidas através da referência aos exemplos aqui abaixo. Contudo, também podem ser utilizados outros procedimentos de separação e isolamento equivalentes.

Quando desejado, os isómeros (R) e (S) podem ser resolvidos através de métodos conhecidos pelos especialistas na técnica, por exemplo, através da formação de sais ou complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, através de cristalização; *por meio* de formação de derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, através de cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; reação seletiva de um enantiómero com um reagente específico de enantiómero, por exemplo, oxidação ou redução enzimática,

seguido por separação dos enantiómeros modificados e não modificados; ou cromatografia gás-líquido ou líquida num ambiente quiral, por exemplo, num suporte quiral, tal como sílica, com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Em alternativa, um enantiómero específico pode ser sintetizado através de síntese assimétrica utilizando reagentes óticamente ativos, substratos, catalisadores ou solventes, ou através da conversão de um enantiómero noutra através de transformação assimétrica.

EXEMPLOS

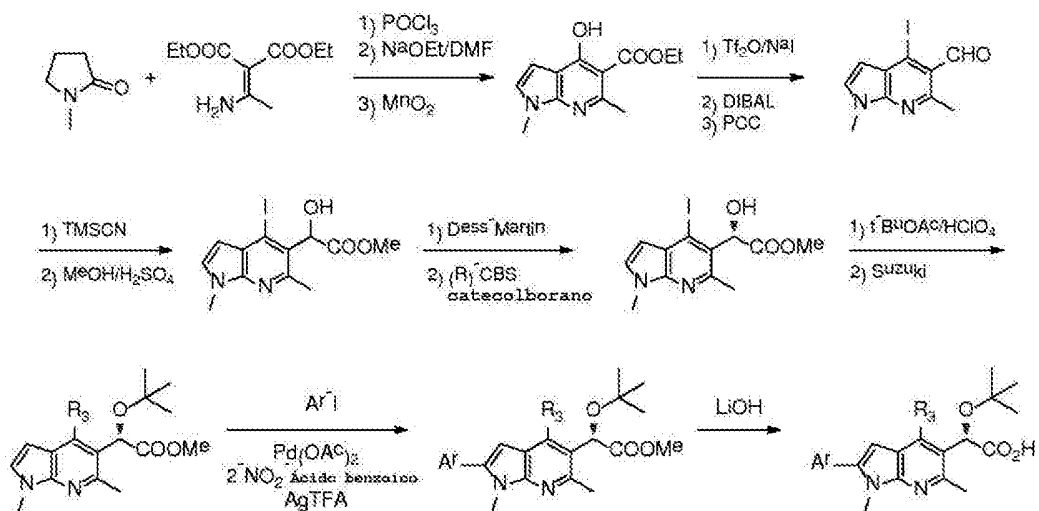
Os exemplos seguintes servem para descrever mais plenamente o modo de preparação e utilização da invenção descrita acima. nos exemplos abaixo e nos esquemas de síntese acima, as abreviaturas seguintes têm os significados seguintes. Se uma abreviatura não for definida, esta tem o seu significado geralmente aceite.

aq.	= aquosa
μL	= microlitros
μM	= micromolar
RMN	= ressonância magnética nuclear
boc	= terc-butoxicarbonilo
br	= amplo
Cbz	= benziloxicarbonilo
d	= duplete
δ	= desvio químico
°C	= graus celcius
DCM	= diclorometano
dd	= duplete de dupletos
DMEM	= Meio de Eagle Modificado por Dulbeco

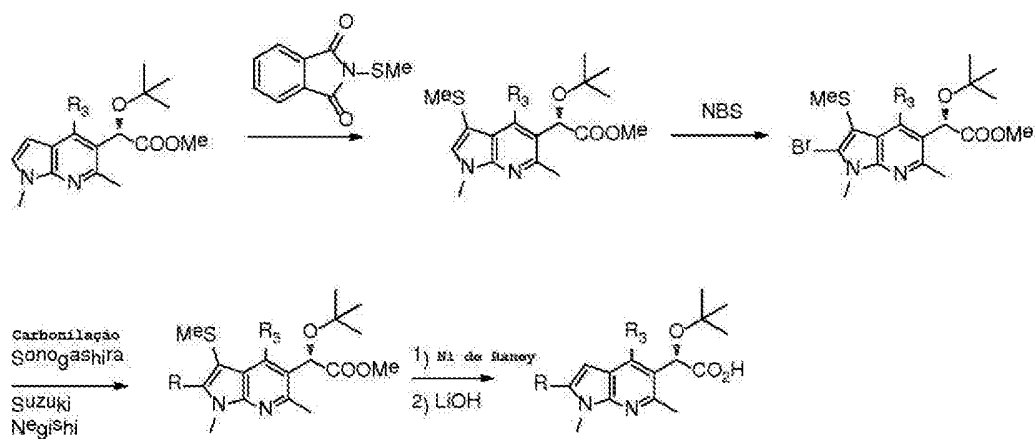
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
g	= grama
h ou hr	= horas
HCV	= vírus da hepatite C
HPLC	= cromatografia líquida de elevado desempenho
Hz	= hertz
IU	= Unidades Internacionais
IC ₅₀	= concentração inibidora a 50% de inibição
J	= constante de acoplamento (dada em Hz a menos que indicado de outro modo)
m	= multiplete
M	= molar
M+H ⁺	= pico do espectro de massa parental mais H ⁺
mg	= miligrama
min	= minutos
mL	= mililitro
mM	= milimolar
mmol	= milimole
MS	= espectro de massa
nm	= nanomolar
ppm	= partes por milhão
q.s.	= quantidade suficiente
s	= singleto
TA	= temperatura ambiente
sat.	= saturada
t	= tripleto
TFA	= ácido trifluoroacético

EXEMPLOS

Esquema Geral 1

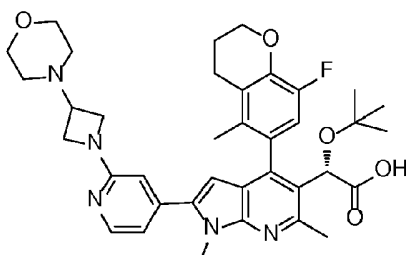


Esquema Geral 2



Exemplo 1

Ácido (2S) (M) -2- (terc-butoxi) -2- [4- (8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirran-6-il) -1,6-dimetil-2- {2- [3- (morfolin-4-il) azetidín-1-il] piridin-4-il} -1H-pirrólo [2,3-b] piridin-5-il] acético

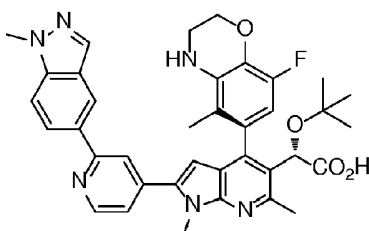


O Exemplo 1 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 5, exceto utilizando 4-(azetidín-3-il)morfolina, 2 Cloridrato como a amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,06 (br. s., 1 H), 7,00 (br. s., 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 5,03 (br. s., 2 H), 4,82 (br. s., 3 H), 4,32 (br. s., 2 H), 4,09 (br. s., 6 H), 3,88 (s, 1 H), 2,92 (br. s., 3 H), 2,69 - 2,83 (m, 2 H), 2,16 (br. s., 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,23 - 1,33 (m, 2 H), 1,11 - 1,21 (m, 9 H), 0,77 - 0,92 (m, 2 H). LC/MS (m/z) ES^+ = 658 (M+1).

Exemplo 2

Ácido (2S) (M) -2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

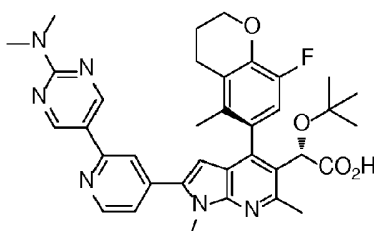


O Exemplo 2 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 1 exceto utilizando 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como o parceiro de acoplamento do éster borônico.

RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm = 8,96 (δ , $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,40 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 1 H), 4,35-4,44 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,53 - 3,67 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); LC/MS (m/z) ES+ = 649,2 (M+1).

Exemplo 3

Ácido (2*S*) (M)-2-(terc-butoxi)-2-((*R*)-2-(2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)piridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)acético

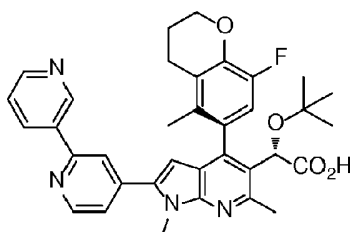


O Exemplo 3 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 2 exceto utilizando ácido (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)borônico como o parceiro de acoplamento.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,98 (s, 2 H), 8,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,50 (dd, $J = 1,4, 5,6$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,31 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,32 (s, 6 H), 2,85 (s, 3 H), 2,80 - 2,67 (m, 2 H), 2,24 - 2,06 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,22 - 1,03 (m, 9H); LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 639$ (M+1).

Exemplo 4

Ácido (2*S*) (1*M*)-2-(2-([2,3':6;3'-terpiridin]-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético

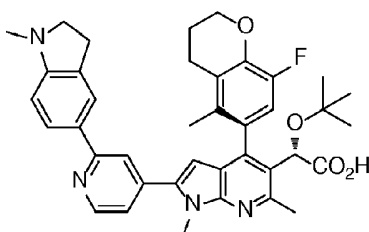


O Exemplo 4 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 2 exceto utilizando ácido piridin-3-ilborónico como o parceiro de acoplamento.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 9,52 (br. s., 1 H), 8,97 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,90 - 8,83 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 5,9, 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,73 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); LCMS (m/z) ES^+ = 595 (M+1).

Exemplo 5

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-methylindolin-5-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

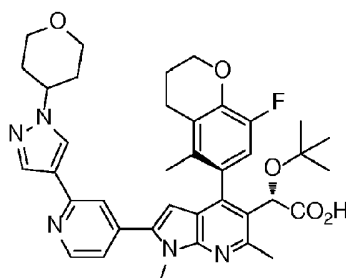


O Exemplo 5 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 2 exceto utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina como o parceiro de acoplamento.

RMN DE ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 8,70 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 4,30 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,60 - 3,56 (m, 2 H), 3,10 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,14 (m, 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); LCMS (m/z) ES^+ = 649 (M+1).

Exemplo 6

Ácido (2*S*) (*M*)-2-(*terc*-butoxi)-2-((*R*)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)acético

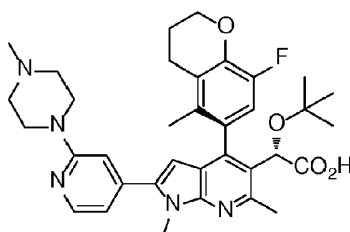


O Exemplo 6 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 2 exceto utilizando 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole como o parceiro de acoplamento.

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,61 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 8,29 - 8,20 (m, 2 H), 7,84 (dd, J = 1,8, 6,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 4,58 - 4,46 (m, 1 H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,13 - 4,00 (m, 5 H), 3,66 - 3,51 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,80 - 2,68 (m, 2 H), 2,20 - 2,04 (m, 6 H), 1,86 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES^+ = 668 ($\text{M}+1$).

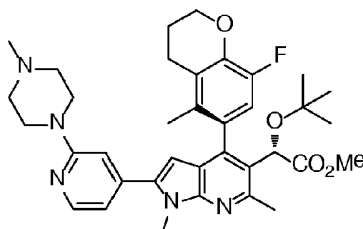
Exemplo 7

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Passo A

2-(Terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo

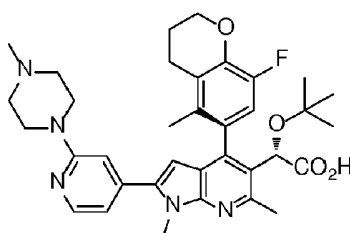


Uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(-2-(2-cloropiridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (45 mg, 0,079 mmol) e 1-metilpiperazina (0,035 mL, 0,318 mmol) em tetra-hidrofurano (2,5 mL) foi purgada com N₂, tratada com pré-catalisador Ruphos (12,99 mg, 0,016 mmol), purgada com N₂ novamente e tratada, gota a gota, com LiHMDS (1 M em THF) (0,238 mL, 0,238 mmol). A reação foi agitada, à temperatura ambiente, durante 40 min, arrefecida

para 0 °C, mitigada com NH₄Cl sat., extraída com EtOAc, lavada com Solução Salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-20% de MeOH/DCM) para dar o composto em epígrafe (35,7 mg, 0,057 mmol, 71,3% de rendimento) como óleo amarelo: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 8,22 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,75 - 6,66 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,31 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 3,63 - 3,49 (m, 7 H), 2,84 (s, 3 H), 2,80 - 2,67 (m, 2 H), 2,54 (t, J = 4,3 Hz, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,24 - 2,06 (m, J = 5,2 Hz, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); LCMS (m/z) ES+ = 630 (M+1).

Passo B

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

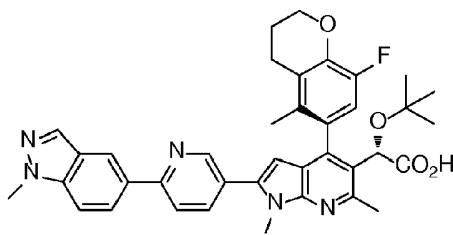


Uma suspensão de 2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (35,7 mg, 0,057 mmol) em Metanol (0,5 mL) e tetra-hidrofurano (0,5 mL) foi tratada com LiOH 4 M (0,1 mL, 0,400 mmol) e irradiada em micro-ondas a 120 °C, durante 20 min.

A mistura foi tratada com LiOH 4 M adicional (0,2 mL, 0,800 mmol) e irradiada em micro-ondas a 120 °C, durante 20 min. A mistura foi diluída com HCl 1 N e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para dar o composto em epígrafe (25 mg, 0,028 mmol, 49,7% de rendimento) como sólido amarelo: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 0,8, 5,6 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,75 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 4,54 - 3,90 (m, 9 H), 3,88 - 3,44 (m, 2 H), 3,26 - 2,83 (m, 8 H), 2,81 - 2,63 (m, 2 H), 2,23 - 2,08 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,14 (s, 9 H); LCMS (*m/z*) ES⁺ = 616 (M+1).

Exemplo 9

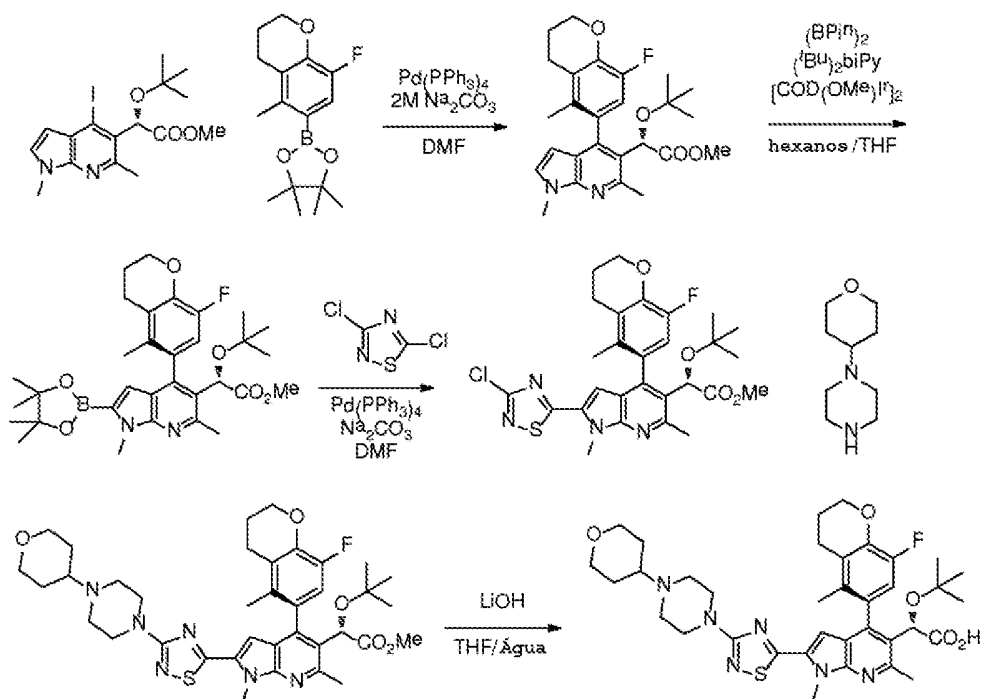
Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



O Exemplo 9 foi sintetizado utilizando o procedimento descrito no Esquema Geral 1 exceto utilizando 2-cloro-5-iodopiridina e ácido (1-metil-1 H-indazol-5-il)borónico.

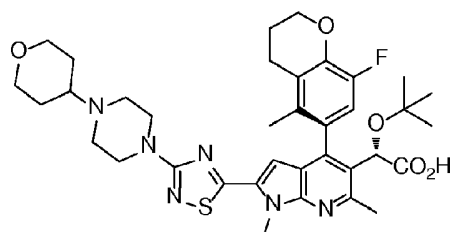
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 8,96 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,00 - 7,95 (m, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 10,9 Hz,

Esquema Geral 3



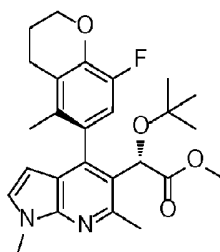
Exemplo 13

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Passo A

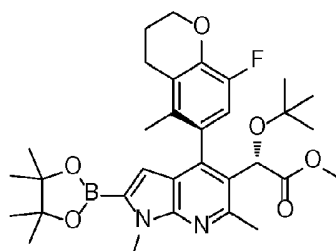
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



Uma mistura de 2-(terc-butoxi)-2-(4-iodo-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (51,4 g, 123 mmol), 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37,9 g, 130 mmol), K_2CO_3 (51,2 g, 370 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (500 mL) e Água (100 mL) foi desgaseificada com N_2 , durante 10 min. Foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (7,13 g, 6,17 mmol) e a mistura aquecida para 70 °C. Após 7 h, foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (Acetato de etilo/hexanos 0-40%) para dar o composto em epígrafe (55 g). RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm = 6,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 5,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,29 (t, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,78 - 2,66 (m, 2 H), 2,14 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H). LC/MS (m/z) ES^+ = 455,3 (M+1).

Passo B

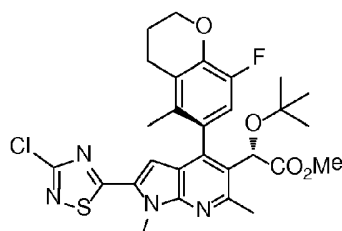
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



A uma mistura desgaseificada de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,35 g, 13,20 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (0,189 g, 0,704 mmol) e [(COD)(OMe)Ir]₂ (0,233 g, 0,352 mmol) foi adicionado n-hexanos (100 mL) sob azoto. A reação foi aquecida a 50 °C, durante 10 min. Em seguida, foi adicionada uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (4 g, 8,80 mmol) em tetra-hidrofurano desgaseificado (20,00 mL). A reação foi depois aquecida para 90 °C, durante 30 min. O solvente foi concentrado e purificado em sílica gel (acetato de etilo/n-hexanos 0-40%) para dar o composto em epígrafe (4,6 g, 7,92 mmol, 90% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 6,71 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,28 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,70 (d, J = 3,62 Hz, 2 H), 2,14 (d, J = 2,64 Hz, 2 H), 1,77 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H), 1,09 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES⁺ = 581 (M+1); 499 (M+1) apareceu como uma mistura de éster borónico e ácido borónico.

Passo C

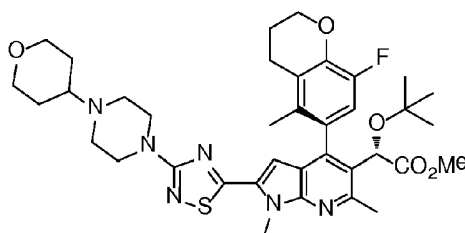
2-(Terc-butoxi)-2-(-2-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo



Uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (3,38 g, 5,82 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (51 mL) foi tratada com 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazole (0,992 g, 6,402 mmol) e Na₂CO₃ 2 M (8,73 ml, 17,46 mmol). A mistura foi desgaseificada com N₂, durante 5 min, tratada com Pd(Ph₃P)₄ (1,345 g, 1,164 mmol), e agitada a 75 °C, durante 1 hora. A mistura de reação foi arrefecida para a temperatura ambiente, diluída com NaHCO₃ sat., extraída com EtOAc, lavada com solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel para dar o composto em epígrafe (1,39 g, 43%) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 6,75 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,33 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); LCMS (m/z) ES⁺ = 573 (M+1).

Passo D

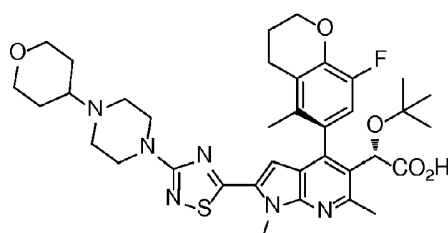
2-(Terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



Uma mistura de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,6 g, 2,79 mmol) e 1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina, 2 Cloridrato (1,215 mL, 4,19 mmol) em DMSO (24 mL) foi tratada com carbonato de sódio (1,775 g, 16,75 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C. Após 18 h, a mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e vertida em água. O precipitado resultante foi recolhido e purificado por cromatografia de sílica gel (MeOH/DCM 0-10%) para dar o composto em epígrafe (1,79 g, 91%) como um sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,11 (s, 9 H) 1,62 (br. s., 4 H) 1,80 (s, 4 H) 2,13 - 2,22 (m, 2 H) 2,65 - 2,72 (m, 2 H) 2,75 (t, $J = 6,90$ Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,40 (t, $J = 11,04$ Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,79 (d, $J = 3,76$ Hz, 3 H) 4,05 (dd, $J = 11,54, 3,51$ Hz, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,32 (t, $J = 5,02$ Hz, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,74 (d, $J = 11,29$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) $\text{ES}^+ = 707$ (M+1).

Passo E

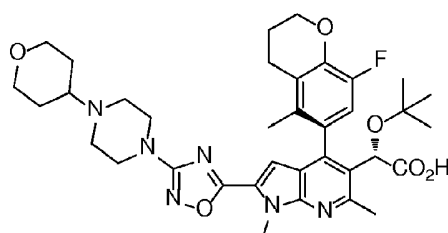
Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (1,8 g, 2,55 mmol) em THF (45 mL) e Água (6,43 mL) foi tratada com LiOH (0,610 g, 25,5 mmol) e a mistura foi agitada a 60 °C. Após 18 h, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e diluída com água e, depois, acidificada para pH 4 com HCl 1 N. A camada aquosa foi exaustivamente extraída com DCM e os orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados *in vacuo* para dar o composto em epígrafe (1,53 g, 87% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 9 H) 1,45 (br. s., 2 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,78 (s, 3 H) 2,06 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H) 2,58 (br. s., 3 H) 2,66 - 2,73 (m, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 3,28 (t, *J* = 11,29 Hz, 3 H) 3,63 (br. s., 3 H) 3,89 (br. s., 2 H) 4,12 (s, 3 H) 4,23 (t, *J* = 4,89 Hz, 2 H) 4,98 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 11,29 Hz, 1 H) 12,62 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) ES⁺ = 693 (M+1).

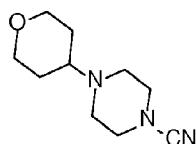
Exemplo 14

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Passo A

4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carbonitrilo

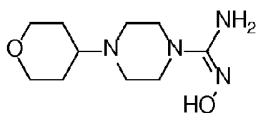


A uma suspensão de dicloridrato de 1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina (600 mg, 2,467 mmol) em Etanol anidro (10 mL) foi adicionado NaHCO₃ sólido (1555 mg, 18,51 mmol), seguido por brometo cianico (523 mg, 4,93 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída por 50 mL de CH₂Cl₂ e os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto em epígrafe (632 mg, 3,24 mmol, >100% de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm = 4,02 (dd, *J* = 3,8, 11,2 Hz, 2 H), 3,42 - 3,31 (m, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 4 H), 2,74 - 2,61 (m,

4 H), 2,59 - 2,47 (m, 1 H), 1,73 (d, $J = 11,5$ Hz, 2 H), 1,67 - 1,49 (m, 2 H); LC/MS (m/z) ES^+ (ELSD) = 196,1 (M+1).

Passo B

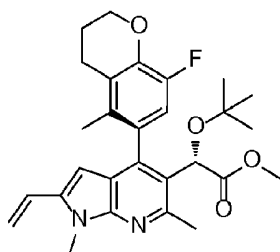
2 Cloridrato de (Z)-N'-hidroxi-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carboximidamida



Uma mistura de 4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carbonitrilo (632 mg, 3,24 mmol), Etanol (10 mL), ácido clorídrico de hidroxilamina (257 mg, 3,70 mmol) e Na_2CO_3 (785 mg, 7,40 mmol) foi aquecida para 80 °C. Após 1,5 h, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido numa quantidade mínima de metanol e tratado com 5 mL de 1 M de HCl/Éter e diluído por acetona. Os sólidos resultantes foram recolhidos e secos *in vacuo* para dar o composto em epígrafe (566 mg, 1,879 mmol, 76% de rendimento) como sólido branco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11,88 (br. s., 4 H), 11,20 (br. s., 1 H), 10,17 (br. s., 1 H), 8,26 (br. s., 2 H), 4,09 - 3,87 (m, 5 H), 3,69 - 3,49 (m, 4 H), 3,42 (br. s., 1 H), 3,26 (t, $J = 11,5$ Hz, 2 H), 3,17 - 2,98 (m, 2 H), 2,00 (d, $J = 11,1$ Hz, 2 H), 1,83 - 1,64 (m, 2 H); LC/MS (m/z) ES^+ (ELSD) = 229,2 (M+1).

Passo C

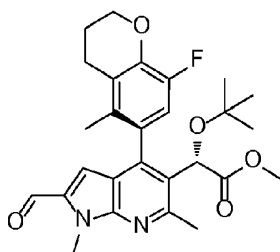
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M) (2S)-metilo



A uma mistura desgaseificada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M) (2S)-metilo (4,6 g, 7,92 mmol), bromoeteno (9,51 mL, 9,51 mmol) (solução 1 M em THF), e pré-catalisador xphos (0,480 g, 0,610 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) sob azoto foi adicionado K_3PO_4 (31,7 mL, 15,85 mmol). Agitada à temperatura ambiente, durante 2 horas, o solvente evaporado e diluído com acetato de etilo. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e purificada em sílica gel (acetato de etilo/n-hexanos 0-50%) para dar o composto em epígrafe (3,1 g, 6,45 mmol, 81% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 6,67 - 6,77 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,30 (t, J = 5,23 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,70 - 2,76 (m, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES^+ = 481 (M+1).

Passo D

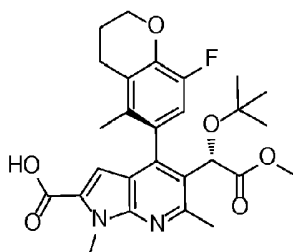
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M) (2S)-metilo



A uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M) (2S)-metilo (1,5 g, 3,12 mmol) em tetra-hidrofurano (150 mL) e Água (50,0 mL) foi adicionado osmato de potássio di-hidratado (0,161 g, 0,437 mmol), seguido por adição de periodato de sódio (4,01 g, 18,73 mmol), em partes, durante um período de 20 min. Agitada à TA, durante 1,5 h. Foi adicionado tiosulfato de sódio (solução a 10%, 370 mL), agitado durante 5 min e extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (1,47 g, 98% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 9,76 (s, 1 H), 6,75 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES⁺ = 483 (M+1).

Passo E

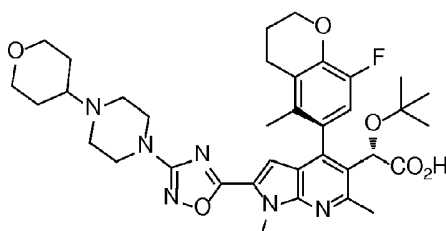
Ácido (2*S*)(*M*) 5-(-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico



A uma solução de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)acetato de (2*S*)(*M*)-metilo (1,0 g, 2,072 mmol) em acetona (170 mL) e água (56,7 mL) arrefecida para 0 °C foi adicionado ácido sulfâmico (11,87 g, 122 mmol), seguido por adição de uma solução de cloreto de sódio (0,131 g, 1,451 mmol) (0,7 eq. a partir de uma solução de 8,73 mg/mL, 131 mg adicionados 15 mL). Agitada a 0 °C, durante 15 min, foi adicionado clorito de sódio (0,3 eq., 56 mg, 6,4 mL) e agitado a 0 °C, durante 15 min. Diluída com EtOAc e adicionada água, a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (0,988 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES⁺ = 499 (M+1).

Passo G

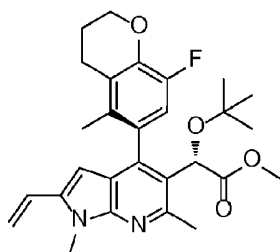
Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



A uma solução de ácido (2S) (M)-Metil-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (84 mg, 0,091 mmol) em 1,4-Dioxano (5 mL) e Água (0,667 mL) foi adicionado LiOH mono-hidratado (46,0 mg, 1,097 mmol) e aquecido a 85 °C. Após 18 h, a mistura de reação foi arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para dar o composto em epígrafe (56 mg, 68%) como um sólido amarelo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 12,33 (br. s., 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 4,30 - 4,36 (m, 2 H), 4,27 (s, 3 H), 4,02 - 4,25 (m, 5 H), 3,57 - 3,81 (m, 4 H), 3,44 (t, *J* = 11,2 Hz, 3 H), 3,03 (br. s., 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,73 (br. s., 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 2 H), 1,95 - 2,09 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 4 H), 1,14 (s, 9 H). LC/MS (m/z) ES⁺ = 677 (M+1).

Passo A

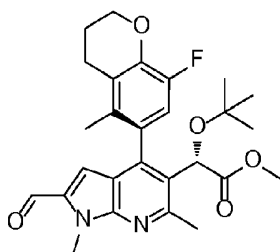
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo



A uma mistura degaseificada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (4,6 g, 7,92 mmol), bromoeteno (9,51 mL, 9,51 mmol) (solução 1 M em THF), e pré-catalisador xphos (0,480 g, 0,610 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) sob azoto foi adicionado K_3PO_4 (31,7 mL, 15,85 mmol). Agitada à temperatura ambiente, durante 2 horas, o solvente evaporado e diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e purificada em sílica gel (acetato de etilo/n-hexanos 0-50%) para dar o composto em epígrafe (3,1 g, 6,45 mmol, 81% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 6,67 - 6,77 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,30 (t, J = 5,23 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,70 - 2,76 (m, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES^+ = 481 (M+1).

Passo C

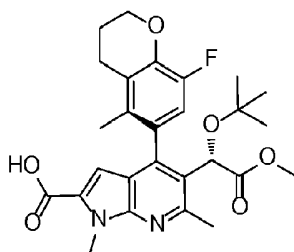
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo



A uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (1,5 g, 3,12 mmol) em tetra-hidrofurano (150 mL) e Água (50,0 mL) foi adicionado osmato de potássio di-hidratado (0,161 g, 0,437 mmol), seguido por adição de periodato de sódio (4,01 g, 18,73 mmol), em partes, durante um período de 20 min. Agitada à TA, durante 1,5 h. Foi adicionado tiosulfato de sódio (solução a 10%, 370 mL), agitada durante 5 min e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto em epígrafe (1,47 g, 98% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 9,76 (s, 1 H), 6,75 (d, *J* = 111,1 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES⁺ = 483 (M+1).

Passo D

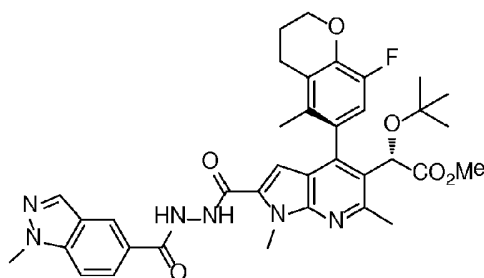
Ácido (2*S*)(*M*) 5-(-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico



A uma solução de 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)acetato de (2*S*)(*M*)-metilo (1,0 g, 2,072 mmol) em acetona (170 mL) e água (56,7 mL) arrefecida para 0 °C foi adicionado ácido sulfâmico (11,87 g, 122 mmol), seguido por adição de uma solução de clorito de sódio (0,131 g, 1,451 mmol) (0,7 eq. a partir de uma solução de 8,73 mg/mL, 131 mg adicionados 15 mL). Agitada a 0 °C, durante 15 min, foi adicionado clorito de sódio (0,3 eq., 56 mg, 6,4 mL) e agitada a 0 °C, durante 15 min. Diluída com EtOAc e adicionada água, a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o composto em epígrafe (0,988 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ = 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H), COOH protão não encontrado; LC/MS (m/z) ES⁺ = 499 (M+1).

Passo E

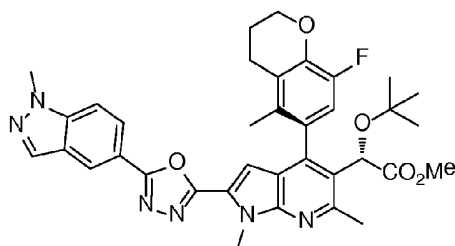
2-(Terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metil-1H-indazole-5-carbonil)hidrazinacarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo



Uma solução de ácido (2S) (M)-5-(-1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (99 mg, 0,199 mmol), 1-metil-1H-indazole-5-carbo-hidrazida (40,2 mg, 0,211 mmol) e trietilamina (0,083 mL, 0,596 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) foi tratada com T3P (0,282 mL, 0,397 mmol). Após 15 min, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água, depois solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada deu o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado. LC/MS (m/z) ES⁺ = 671 (M+1).

Passo F

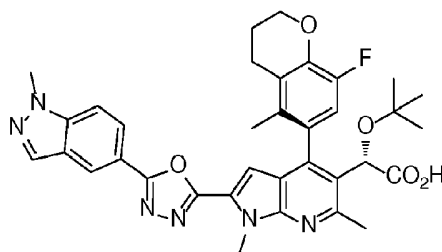
2-(Terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



Uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metil-1H-indazole-5-carbonil)hidrazinacarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (135 mg, 0,20 mmol) em Tetra-hidrofurano (3,0 mL) foi tratada com reagente de Burgess (237 mg, 0,993 mmol) e, depois, aquecida para 60 °C. Após 10 min, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo particionado entre EtOAc e água. Os orgânicos foram lavados com solução salina, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel para dar o composto em epígrafe como um sólido opaco. LC/MS (m/z) ES⁺ = 653 (M+1).

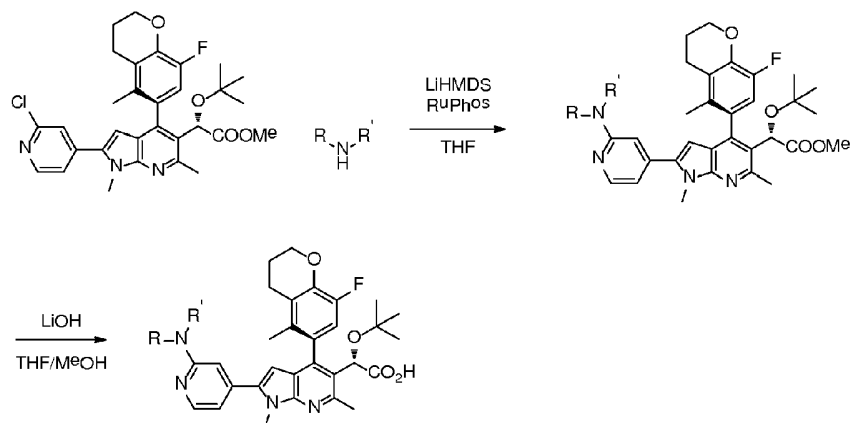
Passo G

Ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Uma solução de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S) (M)-metilo (119 mg, 0,182 mmol) em THF (0,6 mL)/MeOH(0,6 mL) e água (0,3 mL) foi tratada com hidróxido de lítio mono-hidratado (50,0 mg, 1,192 mmol) e, depois, irradiada no micro-ondas, a 120 °C, durante 10 minutos. A mistura foi purificada diretamente por HPLC de fase inversa para dar o composto em epígrafe (40 mg, 0,063 mmol, 35%) como um sólido amarelo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ = 8,53 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,39 (s, 3 H), 4,35 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,81 - 2,71 (m, 2 H), 2,25 - 2,12 (m, 2 H), 1,95 (s, 3 H), 1,16 (s, 9 H); LC/MS (m/z) ES⁺ = 639 (M+1).

Esquema Geral 5



Administração e Formulação

Noutra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um diluente farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem ser fornecidos na forma de um sal farmacologicamente aceitável. A expressão "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais preparados a partir de ácidos inorgânicos e orgânicos e bases farmacologicamente aceitáveis. Por conseguinte, a palavra "ou" no contexto de "um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável" é entendida para referir um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável (alternativo), ou um composto e um seu sal farmacologicamente aceitável (em combinação).

Como aqui utilizado, a expressão "farmacologicamente aceitável" refere-se àqueles compostos, materiais, composições,

e formas de dosagem que são, dentro do âmbito de 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. O especialista irá entender que os sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos de acordo com Fórmulas I, II, ou III podem ser preparados. Estes sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação do composto, ou fazendo reagir separadamente o composto purificado na sua forma de ácido livre ou base livre com uma base ou ácido adequado, respetivamente.

Os sais de ácidos farmacêuticamente aceitáveis ilustrativos dos compostos da presente invenção podem ser preparados a partir dos ácidos seguintes, incluindo, sem limitação, ácidos fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, clorídrico, bromídrico, iodídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, nicotínico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanossulfónico, fosfórico, fosfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, pantoténico, toluenossulfónico, 2-hidroxietanossulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclo-hexilaminossulfónico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico e galacturónico. Os sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais de ácido clorídrico e ácido trifluoroacético.

Os sais de bases inorgânicas farmacêuticamente aceitáveis ilustrativos dos compostos da presente invenção incluem iões metálicos. Os iões metálicos mais preferidos incluem, mas não

estão limitados a sais de metais alcalinos apropriados, sais de metais alcalinoterrosos e outros iões de metais fisiologicamente aceitáveis. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, lítio, magnésio, mangânicos, manganoso, potássio, sódio, zinco, e semelhantes, e nas suas valências normais. Os sais de bases exemplificativos incluem alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Outros sais de bases exemplificativos incluem os sais de amónio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Ainda outros sais de bases exemplificativos incluem, por exemplo, hidróxidos, carbonatos, hidretos e alcóxidos, incluindo NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaH e t-butóxido de potássio.

Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo, em parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína; aminas substituídas, incluindo aminas substituídas de ocorrência natural; aminas cíclicas; catiões de amónio quaternário; e resinas de permuta iónica básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes.

Todos os sais acima podem ser preparados pelos especialistas na técnica através de meios convencionais a partir do composto

correspondente da presente invenção. Por exemplo, os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma unidade básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, são preferidos os meios não aquosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol ou acetonitrilo. O sal pode precipitar a partir da solução e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar de completamente ionizado a praticamente não ionizado. As listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, a divulgação do qual é aqui incorporada por referência apenas em relação à listas de sais adequados.

Os compostos da invenção podem existir nas formas solvatadas ou não solvatadas. O termo "solvato" é aqui utilizado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é empregue quando o referido solvente é água. Os solvatos farmacologicamente aceitáveis incluem hidratos e outros solvatos, em que o solvente de cristalização pode ser substituído isotopicamente, e. g. D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Os compostos da invenção, contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Quando um composto da invenção, contém um grupo

alcenilo ou alcenileno ou um grupo cicloalquilo, são possíveis os isómeros *cis/trans* (ou Z/E) geométricos. Quando o composto contém, por exemplo, um grupo ceto ou oxima ou uma unidade aromática, pode ocorrer isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Isto resulta em que um composto único pode apresentar mais do que um tipo de isomerismo.

Estão incluídos dentro do âmbito dos compostos reivindicados da presente invenção todos os estereoisómeros, isómeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos da invenção, incluindo compostos que apresentam mais do que um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais destes. Também estão incluídos sais de base e de adição de ácido, em que o contra-íon é opticamente ativo, por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racémico, por exemplo, DL-tartarato ou DL-arginina.

Os isómeros *cis/trans* podem ser separados por técnicas convencionais bem conhecidas pelos especialistas na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada.

As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiómeros individuais incluem síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) utilizando, por exemplo, cromatografia líquida de pressão elevada quiral (HPLC).

Em alternativa, o racemato (ou um precursor racémico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo adequado, por exemplo, um álcool, ou, no caso onde o composto da invenção contém uma unidade ácida ou básica, um ácido ou base, tais como ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização

fracionada e um ou ambos os diastereoisómeros convertidos no ou nos enantiómeros puros correspondentes através de meios bem conhecidos de um especialista.

Os compostos quirais da invenção (e os seus precursores quirais) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecida utilizando cromatografia, tipicamente HPLC, sobre uma resina com uma fase estacionária assimétrica e com uma fase móvel consistindo de um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo desde 0 a 50% de isopropanol, tipicamente desde 2 a 20%, e desde 0 a 5% de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluato dá a mistura enriquecida.

As misturas de estereoisómeros podem ser separadas por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na técnica. [ver, por exemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E L Eliel (WileyNova Iorque, 1994).]

A presente invenção inclui todos os compostos marcados isotopicamente farmacologicamente aceitáveis da invenção, em que um ou mais átomos são substituídos com átomos possuindo o mesmo número atómico, mas uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa normalmente encontrado na natureza.

Os exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, tais como ^2H e ^3H , carbono, tais como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I , azoto, tais como ^{13}N e ^{15}N , oxigénio, tais como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tais como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

Determinados compostos isotopicamente marcados da invenção, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição no tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos trítio, *i. e.*, ^3H , e carbono-14, *i. e.*, ^{14}C , são particularmente úteis para este fim, considerando a sua facilidade de incorporação e meios de detecção rápidos.

A substituição com isótopos mais pesados, tal como deutério, *i. e.*, ^2H , pode conferir determinadas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, assim, podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

Os compostos isotopicamente marcados da invenção, podem ser preparados geralmente através de técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na técnica ou através de processos análogo àqueles descritos nos Exemplos e Preparações anexos utilizando reagentes isotopicamente marcados apropriados em vez do reagente não marcado empregue anteriormente.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados como profármacos. Assim, determinados derivados dos compostos da invenção, os quais podem ter, eles mesmos, pouca ou nenhuma atividade farmacológica, podem, quando administrados no ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos da invenção, possuindo a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como "profármacos".

A administração das entidades químicas aqui descritas pode ser por meio de quaisquer modos de administração aceites para agentes que servem utilidades semelhantes, incluindo, mas não

limitados a oralmente, sublingualmente, subcutaneamente, intravenosamente, intranasalmente, topicamente, transdêrmicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intrapulmonarmente, vaginalmente, retalmente ou intraocularmente. Em algumas formas de realização, é utilizada administração oral ou parentérica.

As composições ou formulações farmacêuticas incluem formas de dosagem sólidas, semissólidas, líquidas e de aerossol, tais como, e. g., comprimidos, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, supositórios, aerossóis, ou semelhantes. As entidades químicas também podem ser administradas em formas de dosagem de libertação controlada ou prolongada, incluindo injeções de depósito, bombas osmóticas, pílulas, penso transdêrmicos (incluindo eletrotransporte), e semelhantes, para administração pulsada, prolongada e/ou regulada, a uma taxa predeterminada. Em determinadas formas de realização, as composições são proporcionadas em formas de dosagem unitárias adequadas para administração única de uma dose precisa.

As entidades químicas aqui descritas podem ser administradas isoladamente ou, mais tipicamente, em combinação com um veículo, excipiente, ou semelhantes, farmacêuticos convencionais (e. g., manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, croscarmelose sódica, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e semelhantes). Se desejado, a composição farmacêutica também pode conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamento de pH e semelhantes (e. g., acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de

trietanolamina, e semelhantes). Geralmente, dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá conter cerca de 0,005% a 95%; em determinadas formas de realização, cerca de 0,5% a 50% em peso de uma entidade química. Os métodos de preparação efetivos de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, pelos especialistas na técnica; por exemplo, ver *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Em determinadas formas de realização, as composições irão assumir a forma de uma pílula ou comprimido e, assim, a composição irá conter, em conjunto com o ingrediente ativo, um diluente, tais como lactose, sacarose, fosfato dicálcico, ou semelhantes; um lubrificante, tal como estearato de magnésio ou semelhantes; e um aglutinante, tais como amido, goma acácia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulose, derivados de celulose ou semelhantes. Noutra forma de dosagem sólida, um pó, marume, solução ou suspensão (e. g., em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicéridos) é encapsulado numa cápsula de gelatina.

As composições administráveis farmacêuticamente líquidas podem, por exemplo, ser preparadas dissolvendo, dispersando, etc., pelo menos, uma entidade química e adjuvantes farmacêuticos opcionais num veículo (e. g., água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol, ou semelhantes) para formar uma solução ou suspensão. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas, como emulsões, ou em formas sólidas adequadas para dissolução ou suspensão em líquido antes da injeção. A percentagem de entidades químicas contidas em tais composições parentéricas é altamente dependente da sua natureza específica, bem como da atividade das

entidades químicas e das necessidades do indivíduo. Contudo, as percentagens de ingrediente ativo de 0,01% a 10% em solução são empregáveis, e serão mais elevadas se a composição for um sólido que será subsequentemente diluído para as percentagens acima. Em determinadas formas de realização, a composição irá compreender desde cerca de 0,2 a 2% do agente ativo em solução.

As composições farmacêuticas das entidades químicas aqui descritas também podem ser administradas no trato respiratório como um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, isoladamente ou em combinação com um veículo inerte, tal como lactose. Num tal caso, as partículas da composição farmacêutica têm diâmetros inferiores a 50 micrones, em determinadas formas de realização, inferiores a 10 micrones.

Em geral, as entidades químicas proporcionadas serão administradas numa quantidade terapeuticamente eficaz através dos modos de administração aceites para agentes que servem semelhantes utilidades. A quantidade efetiva da entidade química, *i. e.*, o ingrediente ativo, irá depender de numerosos fatores, tais como a gravidade da doença a ser tratada, a idade e saúde relativa do indivíduo, a potência da entidade química utilizada, a via e forma de administração, e outros fatores. O fármaco pode ser administrado mais do que uma vez por dia, tal como uma ou duas vezes por dia.

As quantidades terapeuticamente eficazes das entidades químicas aqui descritas podem variar desde aproximadamente 0,01 a 200 mg por quilograma de peso corporal do recetor por dia; tal como cerca de 0,01-100 mg/kg/dia, por exemplo, desde cerca de 0,1 a 50 mg/kg/dia. Assim, para administração a uma pessoa com 70 kg, a gama de dosagem pode ser cerca de 7-3500 mg por dia.

Em geral, as entidades químicas serão administradas como composições farmacêuticas através de qualquer uma das seguintes vias: administração oral, sistêmica (e. g., transdérmica, intranasal ou por supositório), ou parentérica (e. g., intramuscular, intravenosa ou subcutânea). Em determinadas formas de realização, pode ser utilizada administração oral com um regime de dosagem diário conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição. As composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semissólidos, pós, formulações de libertação prolongada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis, ou quaisquer outras composições apropriadas. Outro modo para administrar as entidades químicas proporcionadas é inalação.

A escolha da formulação depende de vários fatores, tal como o modo de administração do fármaco e biodisponibilidade da substância farmacológica. Para distribuição por meio de inalação a entidade química pode ser formulada como solução líquida, suspensões, propulsores de aerossol ou pó seco e carregada num dispensador adequado para administração. Existem diversos tipos de dispositivos de inalação farmacêuticos - inaladores nebulizadores, inaladores de dose regulada (MDI) e inaladores de pó seco (DPI). Os dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar a alta velocidade que faz com que os agentes terapêuticos (os quais são formulados na forma líquida) pulverizem como uma névoa que é transportada para o trato respiratório do doente. Os MDI são, tipicamente, embalados em formulação com um gás comprimido. Após atuação, o dispositivo descarrega uma quantidade medida de agente terapêutico através de gás comprimido, dando assim um método fiável de administração de uma quantidade definida de agente. Os DPI dispensam os

agentes terapêuticos na forma de um pó de fluxo livre que pode ser disperso na corrente de ar inspiratório do doente durante a respiração pelo dispositivo. De modo a obter um pó de fluxo livre, o agente terapêutico é formulado com um excipiente, tal como lactose. Uma quantidade medida do agente terapêutico é armazenada numa forma de cápsula e é dispensada com cada atuação.

Recentemente, foram desenvolvidas composições farmacêuticas para fármacos que mostram fraca biodisponibilidade com base no princípio de que a biodisponibilidade pode ser aumentada através do aumento da área de superfície, *i. e.*, diminuindo o tamanho de partícula. Por exemplo, a Patente U.S. N° 4107288 descreve uma formulação farmacêutica possuindo partículas na gama de tamanho desde 10 a 1000 nm, na qual o material ativo é suportado numa matriz reticulada de macromoléculas. A Patente U.S. N° 5145684 descreve a produção de uma formulação farmacêutica na qual a substância farmacológica é pulverizada em nanopartículas (tamanho de partícula médio de 400 nm) na presença de um modificador de superfície e, depois, dispersa num meio líquido para dar uma formulação farmacêutica que apresenta biodisponibilidade notavelmente elevada.

As composições são compostas por, em geral, pelo menos, uma entidade química aqui descrita em combinação com, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável. Os excipientes aceitáveis são não tóxicos, auxiliam na administração, e não afetam adversamente o benefício terapêutico da, pelo menos, uma entidade química aqui descrita. Tal excipiente pode ser qualquer sólido, líquido, semissólido ou, no caso de uma composição de aerossol, excipiente gasoso que está geralmente disponível para um especialista na técnica.

Os excipientes farmacêuticos sólidos incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite desnatado seco e semelhantes. Os excipientes líquidos e semissólidos podem ser selecionados de glicerol, propilenoglicol, água, etanol e vários óleos, incluindo aqueles de petróleo, origem animal, vegetal ou sintética, e. g., óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo, etc. Os veículos líquidos, para soluções injetáveis, incluem água, solução salina, dextrose aquosa e glicóis.

Os gases comprimidos podem ser utilizados para dispersar uma entidade química aqui descrita na forma de aerossol. Os gases inertes adequados para este fim são azoto, dióxido de carbono, etc. Outros excipientes farmacêuticos adequados e a suas formulações são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18^a ed., 1990).

A quantidade de entidade química numa composição pode variar dentro da gama total empregue pelos especialistas na técnica. Tipicamente, a composição irá conter, numa base de percentagem em peso (% em peso), desde cerca de 0,01-99,99% em peso de, pelo menos, uma entidade química aqui descrita com base na composição total, com o balanço sendo um ou mais excipientes farmacêuticos adequados. Em determinadas formas de realização, a, pelo menos, uma entidade química aqui descrita está presente a um nível de cerca de 1-80% em peso. As composições farmacêuticas representativas contendo, pelo menos, uma entidade química aqui descrita, são descritas abaixo.

Os exemplos seguintes servem para descrever mais plenamente o modo de preparação e utilização da invenção descrita acima.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

EXEMPLO 16

ATIVIDADE ANTI-VIH

Ensaio de MT4

A atividade de VIH antiviral e os valores de citotoxicidade para os compostos da invenção da Tabela 1 foram medidos em paralelo na linha celular MT-4 transformada com HTLV-1 com base no método descrito anteriormente (Hazen *et al.*, 2007, In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) em combinação com outros antirretrovirais e contra um painel de VIH resistente a inibidor da protease (Hazen *et al.*, "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV", *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51: 3147-3154; e Pauwels *et al.*, "Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for the detection of antiviral compounds against the AIDS virus", *J. of Virological Methods* 1987, 16: 171-185).

A atividade de luciferase foi medida 96 horas depois adicionando um título celular glo (Promega, Madison, Wis.). A percentagem de inibição dos dados de proteção da célula foi

representada graficamente em relação ao controlo sem composto. Sob a mesma condição, a citotoxicidade dos compostos foi determinada utilizando o título celular Glo™ (Promega, Madison, Wis). As IC₅₀ foram determinadas a partir de uma curva de dose resposta de 10 pontos utilizando diluição em série de 3-4 vezes para cada composto, que abrange uma gama de concentração >1000 vezes.

Estes valores são representados graficamente contra as concentrações molares do composto utilizando a equação logística de quatro parâmetros padrão:

$$Y = ((V_{max} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_A$$

onde:

Y₂ = y mínimo

n = fator de inclinação

V_{max} = y máximo

x = concentração do composto [M]

K = EC₅₀

Quando testados no ensaio de MT4, verificou-se que determinados compostos da Tabela 1 têm os valores de IC₅₀ listados na Tabela 2.

Tabela 2

Exemplo	<u>Ensaio de MT4 de VIH</u> IC₅₀ (uM)
1	0,0156
2	0,0019
3	0,0072
4	0,0148
5	0,0056
6	0,0162
7	0,0303
9	0,0263
12	0,0106
13	0,0029
14	0,0046
15	0,0018

Exemplos de Formulação

As seguintes são formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da invenção ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Exemplo 17

Formulação de comprimido

Os ingredientes seguintes são misturados intimamente e prensados em comprimidos com ranhura única.

Ingrediente	Quantidade por comprimido (mg)
composto	400
amido de milho	50
croscarmelose sódica	25
lactose	120
estearato de magnésio	5

Exemplo 18

Formulação de Cápsula

Os ingredientes seguintes são misturados intimamente e carregados numa cápsula de gelatina de invólucro mole.

Ingrediente	Quantidade por cápsula (mg)
composto	200
Lactose, seca por pulverização	148
Estearato de magnésio	2

Exemplo 19

Formulação de suspensão

Os ingredientes seguintes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

Ingrediente	Quantidade
composto	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloreto de sódio	2,0 g
metilparabeno	0,15 g
propilparabeno	0,05 g
açúcar granulado	25,0 g
sorbitol (solução a 70%)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 mL
corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. (quantidade suficiente) até 100 mL

Exemplo 20

Formulação injetável

Os ingredientes seguintes são misturados para formar uma formulação injetável.

Ingrediente	Quantidade
composto	0,2 mg-20 mg
solução de tampão de acetato de sódio, HCl (1 N) ou NaOH (1 N)	0,4 M 2,0 mL q.s. até pH adequado
água (distilada, estéril)	q.s. até 20 mL

Exemplo 21

Formulação de supositório

Um supositório de peso total de 2,5 g é preparado misturando o composto com Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido gordo vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nova Iorque), e tem a composição seguinte:

Ingrediente	Quantidade
composto	500 mg
Witepsol® H-15	equilíbrio

Lisboa, 14 de novembro de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, o qual é:

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridin-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-il}-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, ou

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il))-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il))-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il))-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il))-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é:

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il))-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il}]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il))-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridin-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il))-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il))-1,6-dimetil-2-[2-(piridin-3-il)piridin-4-il]]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il))-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-

di-hidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

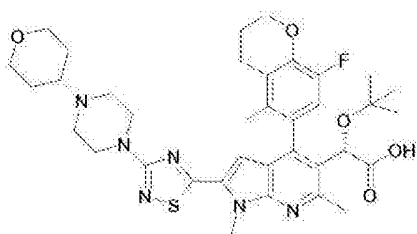
ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,

ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-

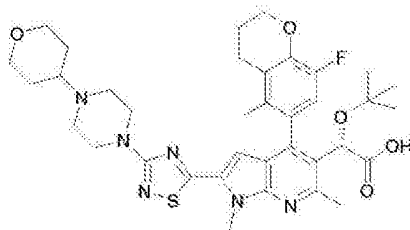
il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,
 ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, ou
 ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,
 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, o qual é ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4, o qual é ácido (2S) (M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



7. Composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6.
8. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização como um medicamento.
9. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização na prevenção ou tratamento de uma infeção viral num mamífero, mediada, pelo menos em parte, por um vírus na família *retrovirus* de vírus, cujo mamífero foi diagnosticado com a referida infeção viral ou está em risco de desenvolver a referida infeção viral.

Lisboa, 14 de novembro de 2017