



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

(21) BR 112021007017-6 A2



(22) Data do Depósito: 16/10/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 13/07/2021

(54) Título: INIBIDORES DE AHR DE INDOL E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07D 473/34; C07D 487/04.

(30) Prioridade Unionista: 16/10/2018 US 62/746,277.

(71) Depositante(es): IKENA ONCOLOGY, INC..

(72) Inventor(es): ALFREDO C. CASTRO.

(86) Pedido PCT: PCT US2019056455 de 16/10/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/081636 de 23/04/2020

(85) Data da Fase Nacional: 13/04/2021

(57) Resumo: A presente invenção refere-se ao fornecimento de compostos úteis como inibidores de AHR, composições dos mesmos e métodos de uso dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE AHR DE INDOL E USOS DOS MESMOS"**.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001] O receptor de aril hidrocarboneto (AHR) é um fator de transcrição que sem ligante existe no estado inativo no citoplasma ligado a HSP90. Após a ligação do ligante, o AHR se transloca para o núcleo, onde se dimeriza com ARNT formando um fator de transcrição funcional. O AHR/ARNT se liga a elementos de resposta à dioxina (DRE) no promotor de muitos genes, onde modula a transcrição gênica. Os genes mais bem documentados regulados pelo AHR são os genes do citocromo P450 Cyp1b1 e Cyp1a1, onde a ativação do AHR aumenta muito a expressão desses genes. Portanto, os níveis de mRNA de Cyp1b1 e Cyp1a1 são uma leitura seletiva da ativação de AHR (revisado em Murray *et al.*, 2014).

[002] Existem muitos agonistas exógenos e endógenos de AHR que ativam o receptor. A classe de ligantes exógenos mais bem caracterizada são as dioxinas. Um dos primeiros ligantes endógenos a ser caracterizado é a quinurrenina, gerada por TDO (Opitz 2011) ou IDO (Mezrich 2010). A quinurrenina é um metabólito estável na via IDO/TDO e é o produto da degradação do triptofano. Foi demonstrado que a quinurrenina ativa o AHR conforme medido por um aumento nos níveis de mRNA de Cyp1a1 e/ou Cyp1b1 em vários tipos de células, juntamente com outros genes direcionados por DRE.

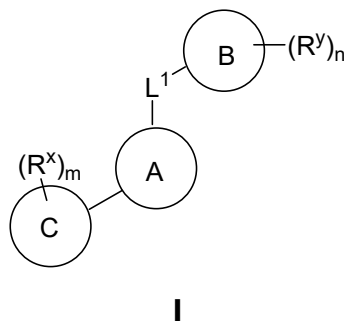
[003] A ativação de AHR tem efeitos pró-tumorais, agindo diretamente nas células tumorais e indiretamente, causando imunossupressão, não permitindo, portanto, que o próprio sistema imunológico do corpo ataque o tumor. Por exemplo, a ativação de AHR por meio de vários ligantes leva ao aumento da expressão de FoxP3 e resulta em uma polarização de células T CD4⁺ em direção a um subconjunto supressor denominado células T reguladoras Foxp3⁺ (Tregs). Essas cé-

lulas T-reg inibem a proliferação de células T ativadas (Funatake 2005, outras refs). Curiosamente, foi demonstrado que a quinurrenina induz Tregs imunossupressores por meio de AHR. A quinurrenina não afeta a geração de T-reg em células T nulas de AHR ou quando um antagonista de AHR é adicionado (Mezrich). Além das T-regs, a ativação de AHR também leva à expansão de células T supressoras Tr1 (Gandhi 2010). Também foi demonstrado que a expressão de IDO é regulada pela ativação de AHR em ambas células tumorais e células T, levando a um aumento da supressão imune (Vogel). É provável que também haja um papel para AHR em células mieloides imunossupressoras (Nguyen 2013). A supressão imune está frequentemente associada a altos níveis de citocinas anti-inflamatórias e há evidências de que o AHR está envolvido na ativação de muitas dessas citocinas, como a IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014).

[004] Permanece uma necessidade não atendida de desenvolver inibidores de AHR para o tratamento de doenças, distúrbios e condições associadas aos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] Foi agora descoberto que os compostos desta invenção, e suas composições farmacologicamente aceitáveis, são eficazes como inibidores de AHR. Esses compostos têm a fórmula geral I:



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que cada variável é conforme definido e descrito aqui.

[006] Os compostos da presente invenção e suas composições farmacologicamente aceitáveis são úteis para o tratamento de uma va-

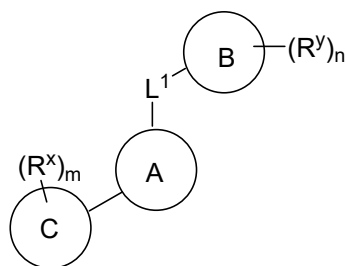
riedade de doenças, distúrbios ou condições associadas com AHR. Essas doenças, distúrbios ou condições incluem aquelas aqui descritas.

[007] Os compostos fornecidos por esta invenção também são úteis para o estudo de AHR em fenômenos biológicos e patológicos; o estudo das vias de transdução de sinal intracelular; e a avaliação comparativa de novos inibidores de AHR *in vitro* ou *in vivo*.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

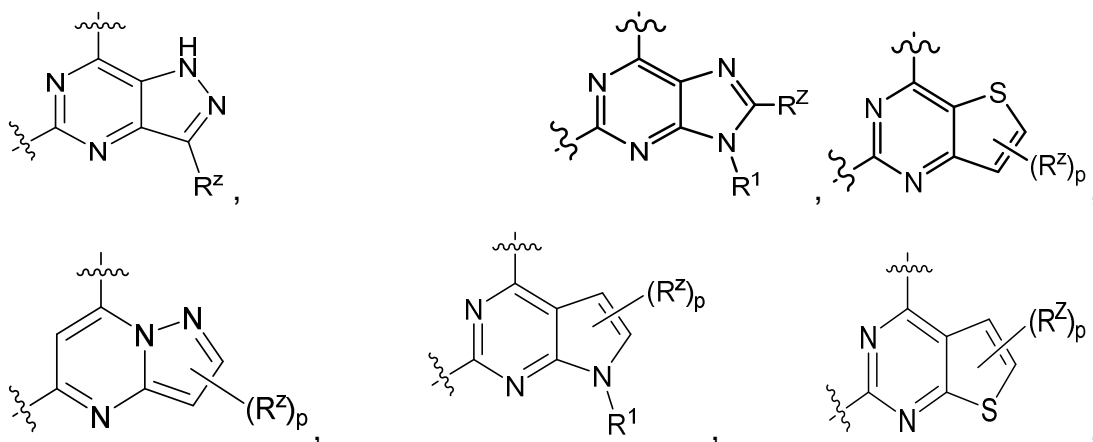
1. Descrição Geral dos Compostos da Invenção:

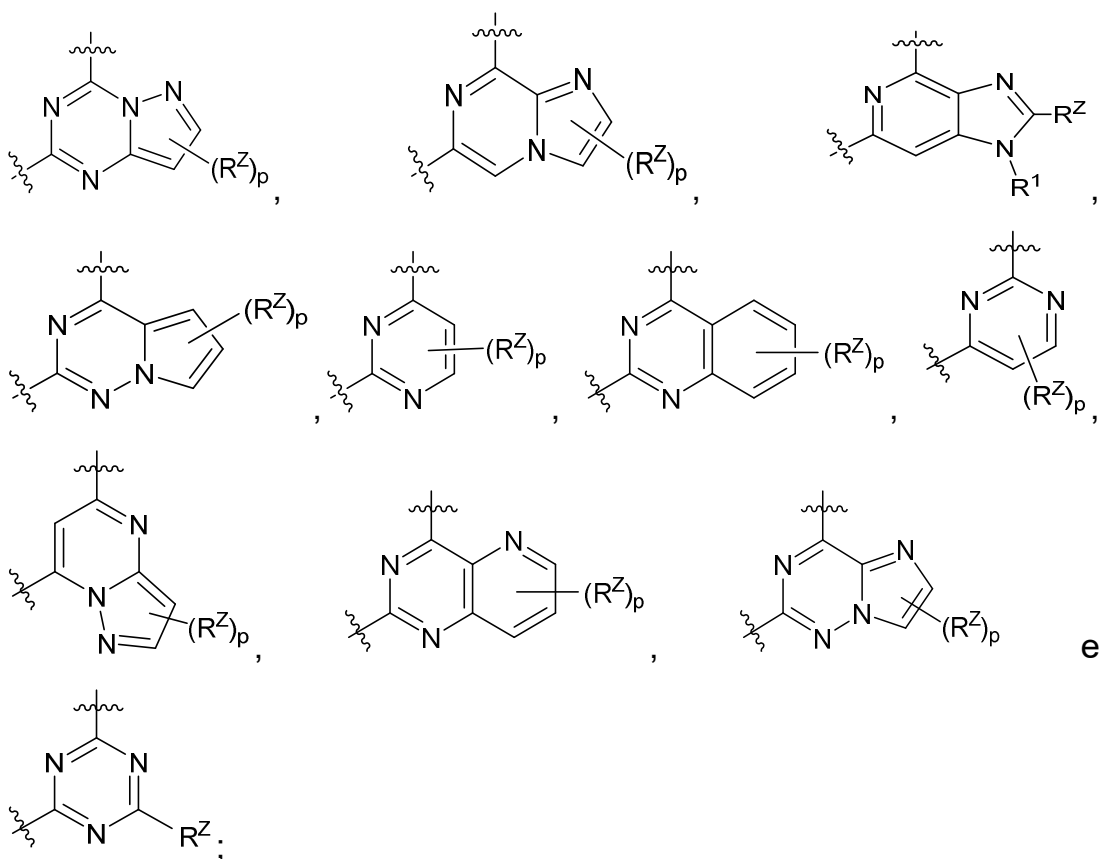
[008] Em certas modalidades, a presente invenção fornece inibidores de AHR. Em algumas modalidades, tais compostos incluem aqueles de fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

Anel A é selecionado a partir de:





cada p é independentemente 0, 1 ou 2, conforme a valência permitir;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir de R , $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, ou $-SO_2RN(R)_2$;

cada R é independentemente hidrogênio, deutério ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C1-6 alifático, um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3-8 membros, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros tendo 1-2 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroaromático bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou dois R no mesmo nitrogênio são empregados jun-

tamente com seus átomos intervenientes para formar um anel de 4-7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático tendo 1-2 heteroátomos além do nitrogênio independentemente selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

cada um ou R_x , R_y e R_z é independentemente selecionado a partir de R, halogênio, ciano, nitro, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, ou -SO₂R, ou:

dois R^z em átomos adjacentes são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel aromático, parcialmente insaturado ou saturado de 3-7 membros tendo 0-2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

dois R^x no mesmo carbono são empregados juntamente para formar =O ou =S; ou:

dois R^y no mesmo carbono são empregados juntamente para formar =O ou =S;

cada um dentre m e n é independentemente 1, 2, 3, 4 ou 5;

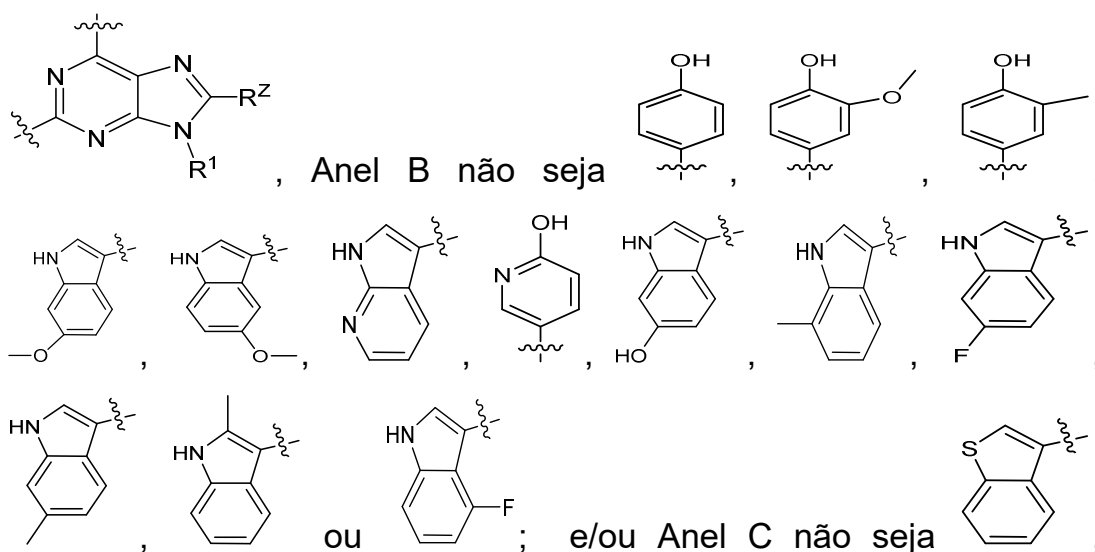
Anel B está ausente ou é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros; fenila, um anel carbocíclico bicíclico parcialmente insaturado ou aromático de 7-10 membros, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroarila ou bicíclico parcialmente insaturado de 8-10 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel tricíclico aromático ou parcialmente insaturado de 12-15 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

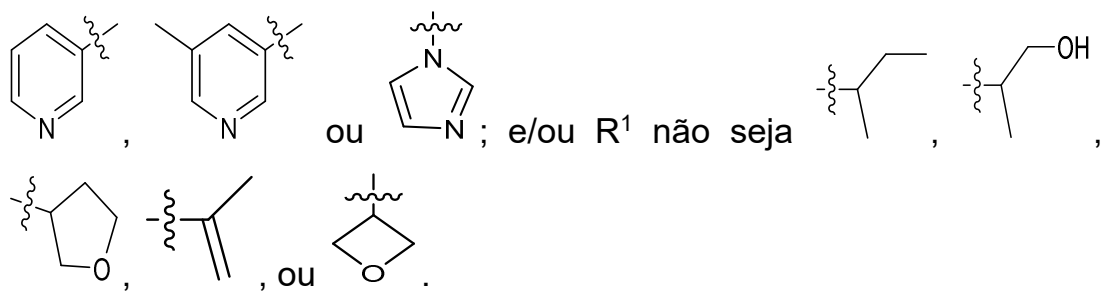
Anel C é fenila, um anel heteroarila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L^1 é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto bivalente reta ou ramificada com membros C_{1-6} opcionalmente substituída em que uma unidade de metileno de L^1 é opcionalmente substituída por -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, ou -SO₂N(R)-S; e

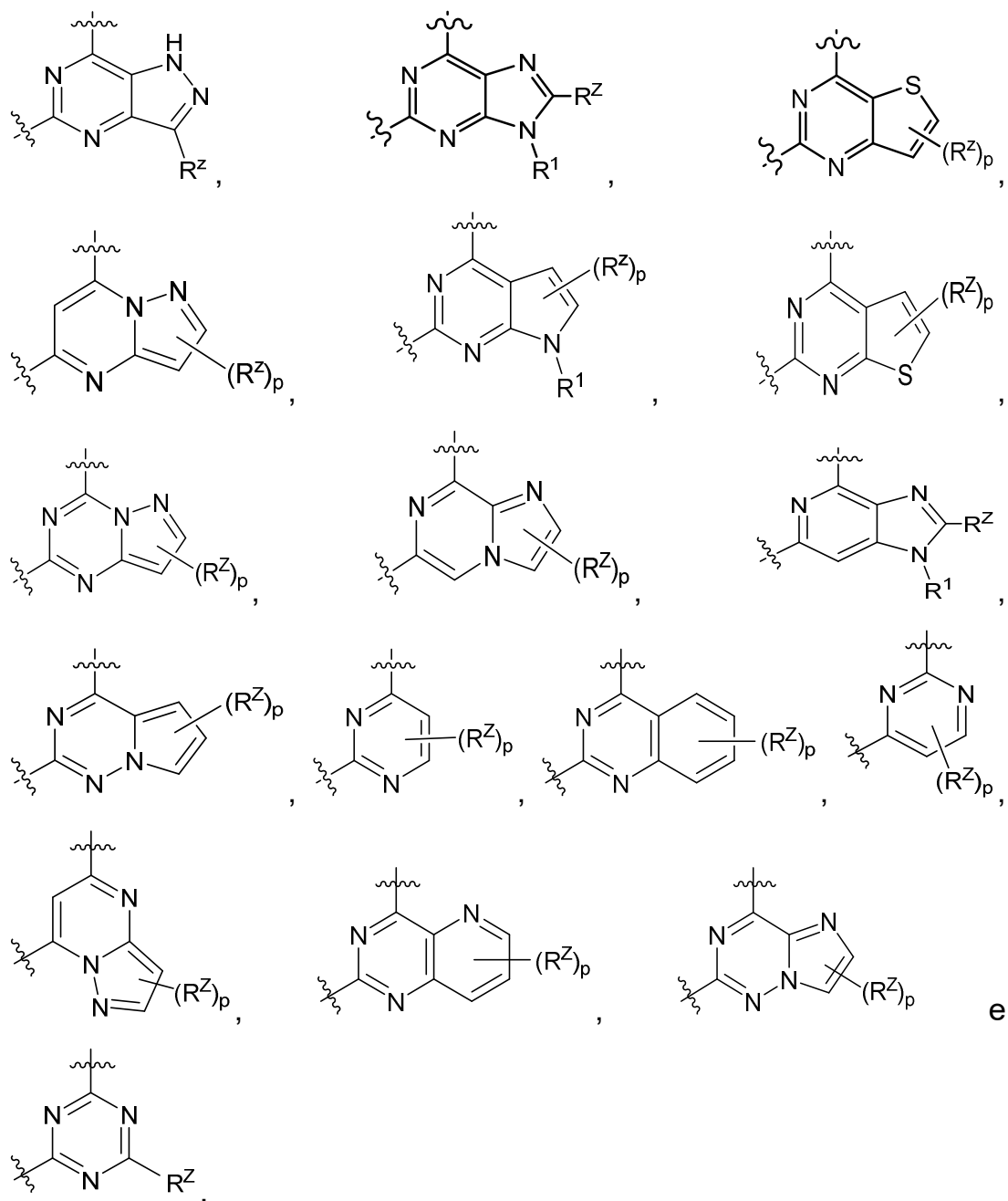
-Cy- é um anel monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado ou aromático de 3-8 membros tendo 0-2 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel bivalente saturado, parcialmente insaturado ou bicíclico aromático de 8-10 membros tendo 0-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[009] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição de que quando o Anel A for



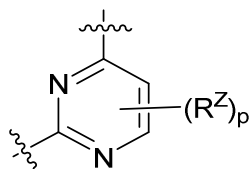


[0010] Como geralmente definido acima, Anel A é selecionado a partir de :

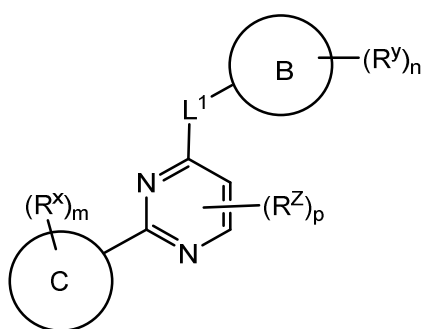


[0011] Alguém versado na técnica compreenderia prontamente e

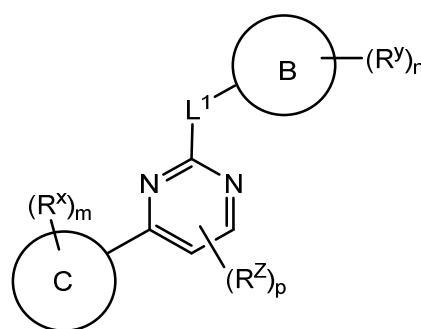
apreciaria que existem várias orientações do Anel A. Por exemplo, e para fins de clareza, quando o Anel A é selecionado para ser



, modalidades podem ser consideradas em que o Anel A é orientado na fórmula I como

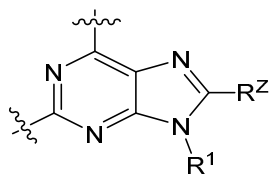


ou como



Consequentemente, ambas as orientações são contempladas pela presente invenção.

[0012] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição de que L^1 não seja $-NHCH_2CH_2-$. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição de que quando o Anel A for



, L^1 não seja $-NHCH_2CH_2-$.

2. Compostos e Definições:

[0013] Os compostos desta invenção incluem aqueles descritos geralmente acima e são ainda ilustrados pelas classes, subclasses e espécies aqui descritas. Quando aqui usado, as seguintes definições devem ser aplicadas, a menos que indicado de outra forma. Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Além disso, os princípios gerais da química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sor-

rell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, todo o conteúdo do qual é aqui incorporado por referência.

[0014] O termo "alifático" ou "grupo alifático", quando aqui usado, significa uma cadeia de hidrocarboneto de cadeia reta (isto é, não ramificada) ou ramificada, substituída ou não substituída que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém, que não é aromático (também referido aqui como "carbociclo", "cicloalifático" ou "cicloalquila"), que tem um único ponto de ligação ao restante da molécula. A menos que especificado de outra forma, os grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-5 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-3 átomos de carbono alifáticos, e ainda em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-2 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquila") refere-se a um C₃-C₆ hidrocarboneto monocíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém, que não é aromático, que tem um único ponto de ligação ao restante da molécula. Grupos alifáticos adequados incluem, porém, não estão limitados a, grupos alquila, alquênila, alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos e seus híbridos, tais como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquênila.

[0015] O termo "alquila inferior" refere-se a um grupo C₁₋₄ alquila reto ou ramificado. Grupos alquila inferiores exemplificativos são meti-

la, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e terc-butila.

[0016] O termo "haloalquila inferior" refere-se a um grupo C_{1-4} alquila reto ou ramificado que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

[0017] O termo "heteroátomo" significa um ou mais dentre oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo, N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR^+ (como em pirrolidinila N-substituída)).

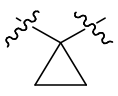
[0018] O termo "insaturado", quando aqui usado, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

[0019] Quando aqui usado, o termo "cadeia de hidrocarboneto bivalente C_{1-8} (ou C_{1-6}) saturada ou insaturada, reta ou ramificada" refere-se a cadeias bivalentes de alquilenos, alquenilenos e alquinilenos que são retas ou ramificadas, conforme aqui definido.

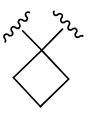
[0020] O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia de alquilenos" é um grupo polimetileno, isto é, $-(CH_2)_n-$, em que n é um número inteiro positivo, preferivelmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 ou de 2 a 3. Uma cadeia de alquilenos substituída é um grupo polimetileno no qual um ou mais átomos de hidrogênio de metileno são substituídos por um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído.

[0021] O termo "alquenilenos" refere-se a um grupo alquenila bivalente. Uma cadeia de alquenilenos substituída é um grupo polimetileno contendo pelo menos uma ligação dupla na qual um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído.

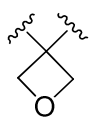
[0022] Quando aqui usado, o termo "ciclopropilenila" refere-se a

um grupo ciclopropila bivalente com a seguinte estrutura: .

[0023] Quando aqui usado, o termo "ciclobutilenila" refere-se a um

grupo ciclobutila bivalente da seguinte estrutura: .

[0024] Quando aqui usado, o termo "oxetanila" refere-se a um

grupo oxetanila bivalente com a seguinte estrutura: .

[0025] O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I.

[0026] O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila" refere-se a sistemas de anéis monocíclicos ou bicíclicos com um total de cinco a quatorze membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros no anel. O termo "arila" pode ser usado alternadamente com o termo "anel arila".

[0027] O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila" refere-se a sistemas de anéis monocíclicos e bicíclicos com um total de cinco a 10 membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém três a sete membros no anel. O termo "arila" pode ser usado alternadamente com o termo "anel arila". Em certas modalidades da presente invenção, "arila" refere-se a um sistema de anel aromático que inclui, porém, não se limita a, fenila, bifenila, naftila, antracila e similares, que podem conter um ou mais substituintes. Também incluído no escopo do termo "arila", quando aqui usado, é um grupo em que um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não aromáticos, tal como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetra-hidronaftila, e similares.

[0028] Os termos "heteroarila" e "heteroar-", usados sozinhos ou como parte de uma porção maior, por exemplo, "heteroaralquila" ou "heteroaralcóxi", referem-se a grupos com 5 a 10 átomos no anel, preferivelmente 5, 6, ou 9 átomos no anel; tendo 6, 10 ou 14 π elétrons compartilhados em uma matriz cíclica; e tendo, além de átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a nitrogênio, oxigênio ou enxofre e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico. Os grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidiltiniltinila, piridazinila, pirimidiltiniltinila, piridazinila, pirimidiniltiniltinila e piridazinila, pirimidiniltiniltiniltinila, piridazinila, pirimidiniltiniltiniltinila, piridazinila, piridaziniltiniltiniltiniltinila, piridazinila, piridazinila, piridaziniltiniltiniltinila, piridazinila, piridazinila, piridazinila, piridazinila, piridazinila, piridazinila, piridiniltiniltiniltiniltiniltinil-piridinila, piridazinila. Os termos "heteroarila" e "heteroar-", quando aqui usados, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis de arila, cicloalifático ou heterociclila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitativos incluem indolila, isoindolila, benztienilo, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser mono ou bicíclico. O termo "heteroarila" pode ser usado alternadamente com os termos "anel heteroarila", "grupo heteroarila" ou "heteroaromático", qualquer um dos quais termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo alquila substituído por uma heteroarila, em que

as porções alquila e heteroarila independentemente são opcionalmente substituídas.

[0029] Quando aqui usado, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são usados alternadamente e referem-se a uma porção heterocíclica monocíclico estável de 5 a 7 membros ou bicíclica de 7 a 10 membros porção que é saturada ou parcialmente insaturada, e tendo, além de átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente um a quatro, heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência a um átomo no anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Por exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado com 0-3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila), ou ⁺NR (como em pirrolidinila *N*-substituído).

[0030] Um anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenilo pirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, e quinuclidinila. Os termos "heterociclo", "heterociclila", "anel heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica" e "radical heterocíclico" são usados alternadamente neste documento e também incluem grupos nos quais um anel heterocíclico é fundido a um ou mais anéis arila, heteroarila ou cicloalifáticos, como indolinila, 3*H*-indolila, cromanila, fenantridinila ou tetra-hidroquinolinila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclila. Um grupo heterociclila pode ser mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila"

refere-se a um grupo alquila substituído por uma heterociclila, em que as porções alquila e heterociclila são independentemente opcionalmente substituídas.

[0031] Quando aqui usado, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a uma porção do anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" se destina a abranger anéis com vários sítios de insaturação, porém, não se destina a incluir porções arila ou heteroarila, conforme aqui definido.

[0032] Como aqui descrito, os compostos da invenção podem conter porções "opcionalmente substituídas". Em geral, o termo "substituído", seja precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos por um substituinte adequado. A menos que indicado de outra forma, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura pode ser substituída por mais de um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em todas as posições. As combinações de substituintes previstas por esta invenção são preferivelmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo "estável", quando aqui usado, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção e, em certas modalidades, sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos descritos aqui.

[0033] Substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo "opcionalmente substituído" são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que podem ser substituídos com R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que podem ser

substituídos com R° ; $-\text{CH} = \text{CHPh}$, que podem ser substituídos com R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-piridila}$ que podem ser substituídos com R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{S})R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{S})R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})R^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{S}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{P}(\text{O})R^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})R^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4} \text{ alquileo reto ou ramificado})\text{O}-\text{N}(R^\circ)_2$; ou $-(\text{C}_{1-4} \text{ alquileo reto ou ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(R^\circ)_2$, em que cada R° pode ser substituído conforme definido abaixo e é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anel heteroarila de 5-6 membros), ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R° , empregadas juntamente com seu(s) átomo(s) interveniente(s), formam um anel mono- ou bicíclico arila ou de 3-12 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, que pode ser substituído conforme definido abaixo.

[0034] Substituintes monovalentes adequados em R° (ou o anel formado empregando duas ocorrências independentes de R° juntamente com seus átomos intervenientes), são independentemente halogênio, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$

$2\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ alquile-
no reto ou ramificado) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, ou $-\text{SSR}^\bullet$ em que cada $\text{R}^\bullet$ é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios e é independentemente selecionado a partir de C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R° incluem $=\text{O}$ e $=\text{S}$.

[0035] Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem o seguinte: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$, ou $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada a partir de hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, ou um anel de arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, não substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados que estão ligados a carbonos substituíveis vicinais de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada a partir de hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode ser substituído como definido abaixo, ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, não substituído tendo 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0036] Substituintes adequados no grupo alifático de R^* incluem halogênio, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, ou $-\text{NO}_2$, em que cada $\text{R}^\bullet$ é não substi-

tuído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios e é independentemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0037] Substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo "opcionalmente substituído" incluem $-R^+$, $-NR^+_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR^+_2$, $-C(S)NR^+_2$, $-C(NH)NR^+_2$, ou $-N(R^+)S(O)_2R^+$; em que cada R^+ é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, $-OPh$ não substituído ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, não substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R^+ , empregadas juntamente com o(s) seu(s) átomo(s) interveniente(s) formam um anel arila mono- ou bicíclico ou de 3-12 membros saturado, parcialmente insaturado, não substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0038] Substituintes adequados no grupo alifático de R^+ são independentemente halogênio, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, ou $-NO_2$, em que cada $R^\bullet$ é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios e é independentemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, ou um anel arila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0039] Quando aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais que são, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de

humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares, e são proporcionais a uma relação benefício/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge et al., descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, aqui incorporado por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxico farmaceuticamente aceitáveis são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica, como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforossulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glico-heptanoato, glicerofosfato, gliconato, heptanossulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares.

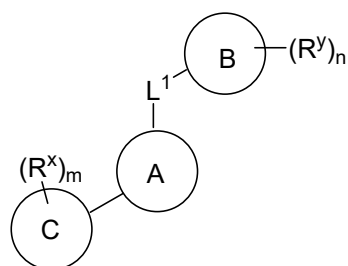
[0040] Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino, de metal alcalino terroso, de amônio e de $N+(C_{1-4} \text{ alquil})_4$. Sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares. Outros sais farma-

ceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio quaternário e cátions de amina formados usando contraíons, tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

[0041] A menos que indicado de outra forma, as estruturas representadas neste documento também se destinam a incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantiomérica, diastereomérica e geométrica (ou conformacional)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla Z e E e isômeros conformacionais Z e E. Portanto, isômeros esterequímicos simples, bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção. A menos que de outra maneira declarado, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção. Além disso, a menos que indicado de outra forma, as estruturas aqui representadas também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, os compostos com as presentes estruturas incluindo a substituição de hidrogênio por deutério ou trício, ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido com ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo desta invenção. Esses compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas, como sondas em ensaios biológicos ou como agentes terapêuticos de acordo com a presente invenção.

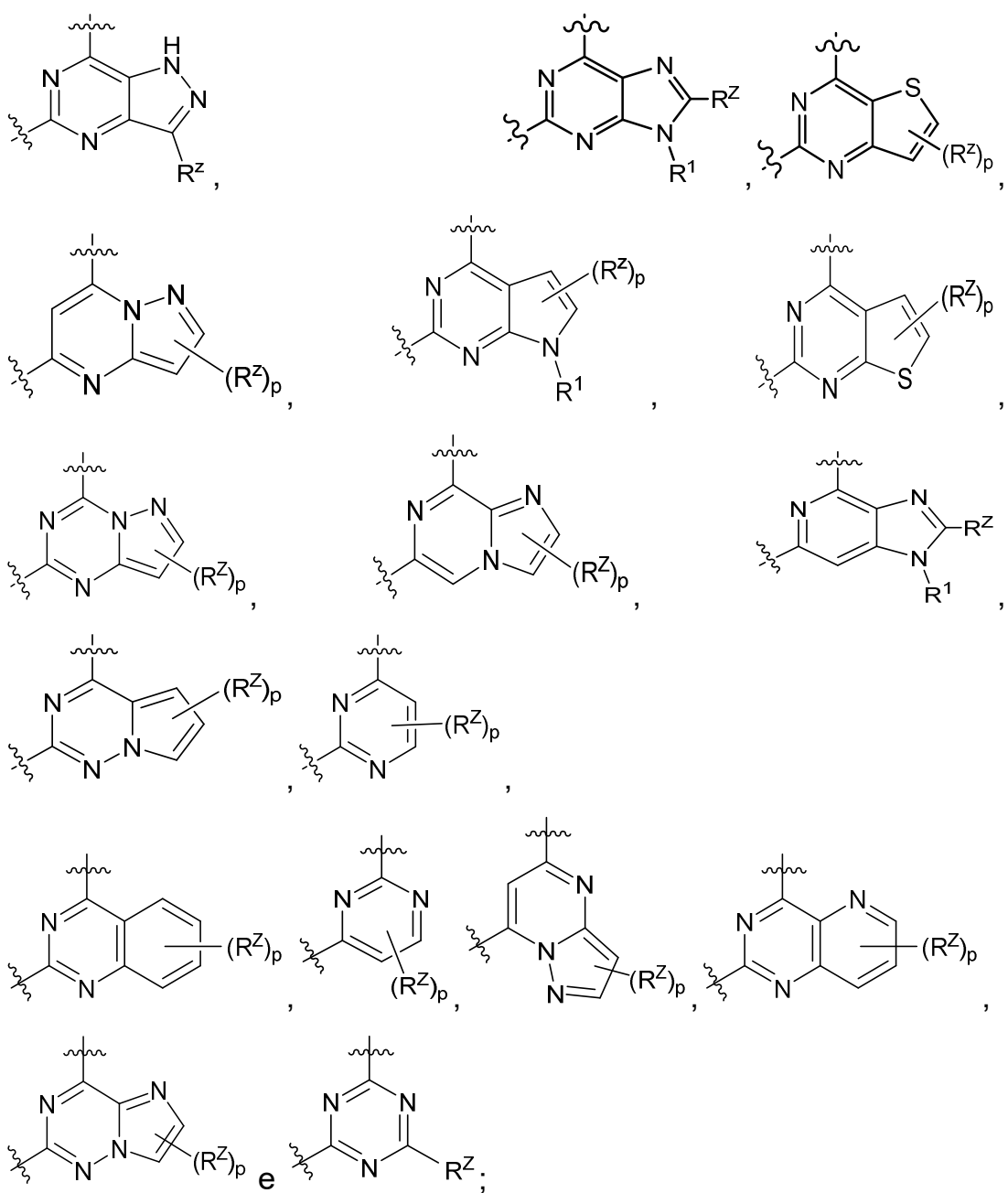
3. Descrição das Modalidades Exemplificativas:

[0042] Em certas modalidades, a presente invenção fornece inibidores de AHR. Em algumas modalidades, tais compostos incluem aqueles de fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

Anel A é selecionado a partir de:



cada p é independentemente 0, 1, ou 2, como a valência

permitirá;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir de R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -C(O)N(R)₂, ou -SO₂RN(R)₂;

cada R é independentemente hidrogênio, deutério ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alifático, um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3-8 membros, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros tendo 1-2 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroaromático bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou dois R no mesmo nitrogênio são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel de 4-7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático tendo 1-2 heteroátomos além do nitrogênio independentemente selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

cada um ou Rx, Ry e Rz é independentemente selecionado a partir de R, halogênio, ciano, nitro, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, ou -SO₂R, ou:

dois R^z em átomos adjacentes são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel aromático, parcialmente insaturado ou saturado de 3-7 membros tendo 0-2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

dois R^x no mesmo carbono são empregados juntamente

para formar =O ou =S; ou:

dois R^y no mesmo carbono são empregados juntamente para formar =O ou =S;

cada um dentre m e n é independentemente 1, 2, 3, 4 ou 5;

Anel B é ausente ou é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros; fenila, um anel carbocíclico bicíclico parcialmente insaturado ou aromático de 7-10 membros, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroarila ou bicíclico parcialmente insaturado de 8-10 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel tricíclico aromático ou parcialmente insaturado de 12-15 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

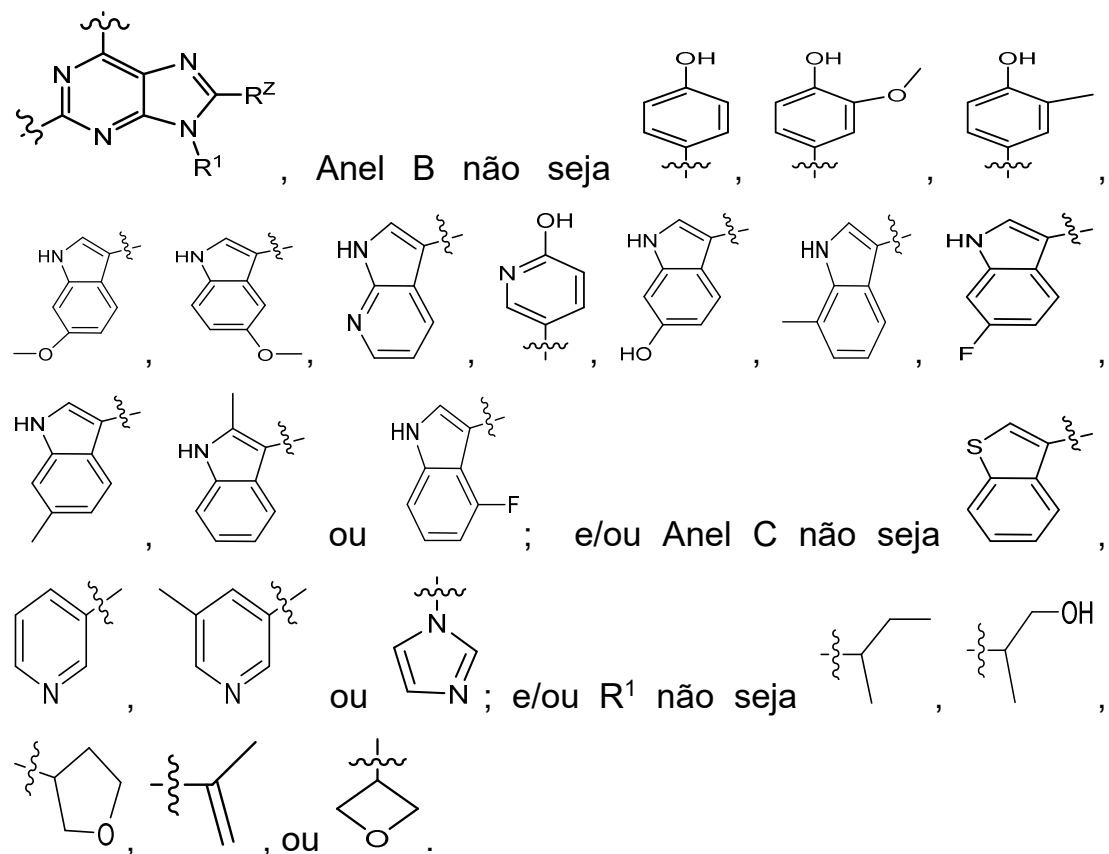
Anel C é fenila, um anel heteroarila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L¹ é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto bivalente reta ou ramificada com membros C₁₋₆ opcionalmente substituída em que uma unidade de metileno de L¹ é opcionalmente substituída por -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, ou -SO₂N(R)-S; e

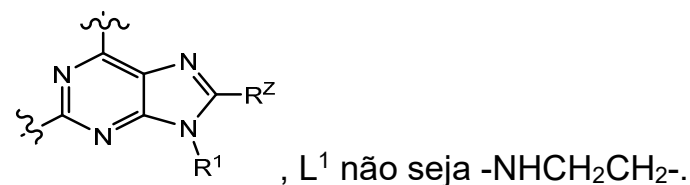
-Cy- é um anel monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado ou aromático de 3-8 membros tendo 0-2 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel bivalente saturado, parcialmente insaturado ou bicíclico

aromático de 8-10 membros tendo 0-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

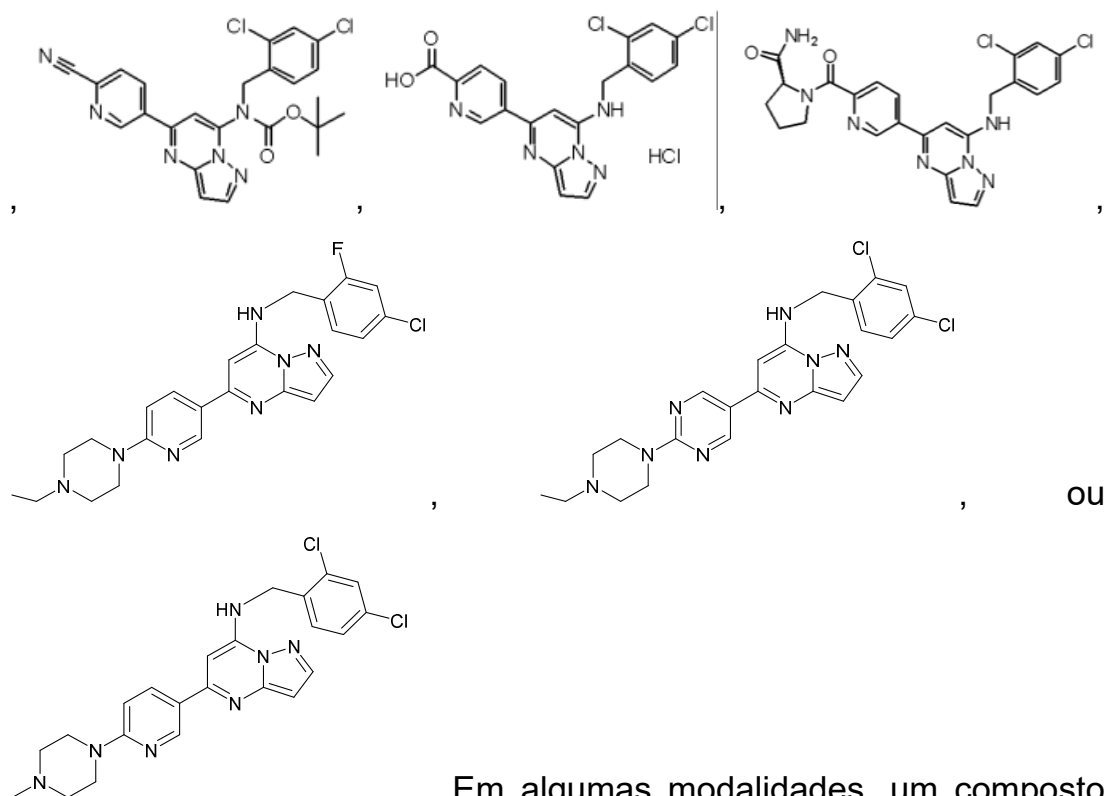
[0043] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição que quanto o Anel A for



[0044] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição que L^1 não seja $-NHCH_2CH_2-$. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição de que quando o Anel A for

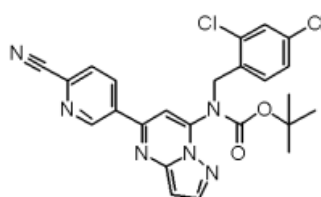


[0045] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, com a condição de que o composto seja diferente de:



. Em algumas modalidades, um composto

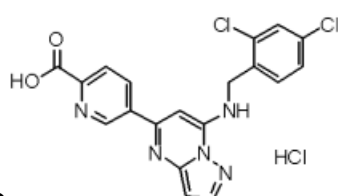
fornecido é diferente de



. Em algumas modalidades,

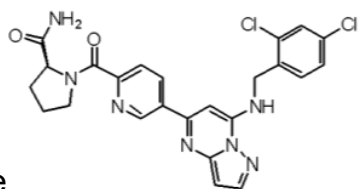
des, um composto fornecido é diferente de

algumas modalidades, um composto fornecido é diferente



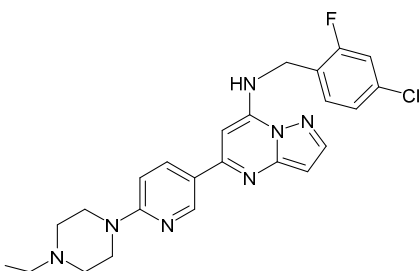
. Em

de



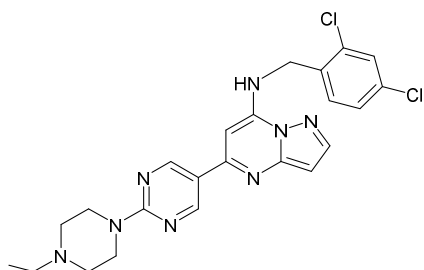
. Em algumas modalidades, um composto

fornecido é diferente de

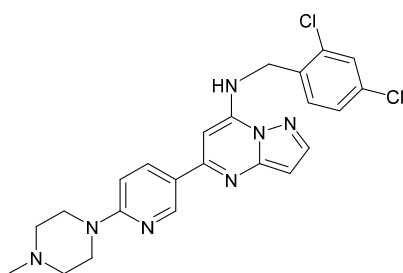


. Em algumas mo-

dalidades, um composto fornecido é diferente de



. Em algumas modalidades, um composto



fornecido é diferente de .

[0046] Como definido geralmente acima, R^1 é R, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, ou $-SO_2RN(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é R. Em algumas modalidades, R^1 é $-C(O)R$. Em algumas modalidades, R^1 é $-C(O)OR$. Em algumas modalidades, R^1 é $-SO_2R$. Em algumas modalidades, R^1 é $-C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é $-SO_2RN(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é deutério. Em algumas modalidades, R^1 é um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C_{1-6} alifático. Em algumas modalidades, R^1 é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0047] Como definido geralmente acima, cada R^x é independentemente R, hidrogênio, ciano, nitro, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, ou $-SO_2R$, ou dois R^x no mesmo carbono são empregados juntamente para formar $=O$ ou $=S$. Em algumas modalidades, cada R^x é o mesmo. Em algumas modalidades, cada R^x é diferente. Em algumas modalidades, R^x é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^x é R. Em algumas modalidades, R^x é halogênio. Em algu-

mas modalidades, R^x é ciano. Em algumas modalidades, R^x é nitro. Em algumas modalidades, R^x é -OR. Em algumas modalidades, R^x é -SR. Em algumas modalidades, R^x é -N(R)₂. Em algumas modalidades, R^x é -N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^x é -C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R^x é -C(O)N(R)OR. Em algumas modalidades, R^x é -N(R)C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R^x é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^x é -OC(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R^x é -N(R)SO₂R. Em algumas modalidades, R^x é -SO₂RN(R)₂. Em algumas modalidades, R^x é -C(O)R. Em algumas modalidades, R^x é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^x é -CO(O)R. Em algumas modalidades, R^x é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^x é -SO₂R. Em algumas modalidades, dois R^x no mesmo carbono são empregados juntamente para formar =O ou =S. Em algumas modalidades, R^x é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^x é deutério. Em algumas modalidades, R^x é um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C₁₋₆ alifático. Em algumas modalidades, R^x é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0048] Como definido geralmente acima, cada R^y é independentemente R, hidrogênio, ciano, nitro, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, ou -SO₂R, ou dois R^y no mesmo carbono são empregados juntamente para formar =O ou =S. Em algumas modalidades, cada R^y é o mesmo. Em algumas modalidades, cada R^y é diferente. Em algumas modalidades, R^y é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^y é R. Em algumas modalidades, R^y é halogênio. Em algumas modalidades, R^y é ciano. Em algumas modalidades, R^y é nitro. Em algumas modalidades, R^y é -OR. Em algumas modalidades, R^y é -SR. Em algumas modalidades, R^y é -N(R)₂. Em algumas modalidades, R^y é -C(O)N(R)OR. Em algumas modalidades, R^y é -N(R)C(O)R. Em

algumas modalidades, R^y é $-C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^y é $-N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^y é $-N(R)C(O)OR$. Em algumas modalidades, R^y é $-OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^y é $-N(R)SO_2R$. Em algumas modalidades, R^y é $-SO_2RN(R)_2$. Em algumas modalidades, R^y é $-C(O)R$. Em algumas modalidades, R^y é $-C(O)OR$. Em algumas modalidades, R^y é $-CO(O)R$. Em algumas modalidades, R^y é $-S(O)R$. Em algumas modalidades, R^y é $-SO_2R$. Em algumas modalidades, dois R^y no mesmo carbono são empregados juntamente para formar $=O$ ou $=S$. Em algumas modalidades, R^y é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^y é deutério. Em algumas modalidades, R^y é um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C_{1-6} alifático. Em algumas modalidades, R^y é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0049] Como definido geralmente acima, cada R^z é independentemente R, hidrogênio, ciano, nitro, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, ou $-SO_2R$; ou dois R^z nos átomos adjacentes são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel de 3-7 membros saturado, parcialmente insaturado, ou aromático tendo 0-2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, R^z é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^z é R. Em algumas modalidades, R^z é halogênio. Em algumas modalidades, R^z é ciano. Em algumas modalidades, R^z é nitro. Em algumas modalidades, R^z é $-OR$. Em algumas modalidades, R^z é $-SR$. Em algumas modalidades, R^z é $-N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^z é $-C(O)N(R)OR$. Em algumas modalidades, R^z é $-N(R)C(O)R$. Em algumas modalidades, R^z é $-C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^z é $-N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^z é $-N(R)C(O)OR$. Em algumas modalidades, R^z é

-OC(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R^z é -N(R)SO₂R. Em algumas modalidades, R^z é -SO₂RN(R)₂. Em algumas modalidades, R^z é -C(O)R. Em algumas modalidades, R^z é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^z é -CO(O)R. Em algumas modalidades, R^z é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^z é -SO₂R. Em algumas modalidades, R^z é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^z é deutério. Em algumas modalidades, R^z é um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C₁₋₆ alifático. Em algumas modalidades, dois R^z nos átomos adjacentes são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel de 3-7 membros saturado, parcialmente insaturado, ou aromático tendo 0-2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, R^z é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0050] Como definido geralmente acima, p é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades, p é 0. Em algumas modalidades, p é 1. Em algumas modalidades, p é 2. Em algumas modalidades, p é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0051] Como definido geralmente acima, n é 1, 2, 3, 4 ou 5. Em algumas modalidades, n é 1. Em algumas modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, n é 3. Em algumas modalidades, n é 4. Em algumas modalidades, n é 5. Em algumas modalidades, n é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0052] Como definido geralmente acima, m é 1, 2, 3, 4 ou 5. Em algumas modalidades, m é 1. Em algumas modalidades, m é 2. Em algumas modalidades, m é 3. Em algumas modalidades, m é 4. Em algumas modalidades, m é 5. Em algumas modalidades, m é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0053] Como definido geralmente acima, Anel B é ausente ou um anel carbocíclico de 4-8 membros saturado ou parcialmente insatura-

do; fenila, um anel carbocíclico de 7-10 membros bicíclico parcialmente insaturado ou aromático, um anel heteroaromático de 5-6 membros monocíclico tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel tricíclico de 12-15 membros parcialmente insaturado ou aromático tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel B é ausente. Em algumas modalidades, Anel B é um anel carbocíclico de 4-8 membros saturado ou parcialmente insaturado. Em algumas modalidades, Anel B é um anel carbocíclico de 7-10 membros bicíclico parcialmente insaturado ou aromático. Em algumas modalidades, Anel B é um anel tricíclico de 12-15 membros parcialmente insaturado ou aromático tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel B é um anel heteroaromático de 5-6 membros monocíclico tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel B é um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel B é fenila. Em algumas modalidades, Anel B é tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila ou pteridinila, indolicaril, isoindolila, benztienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benztiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, tetra-hidroquinolinila, te-

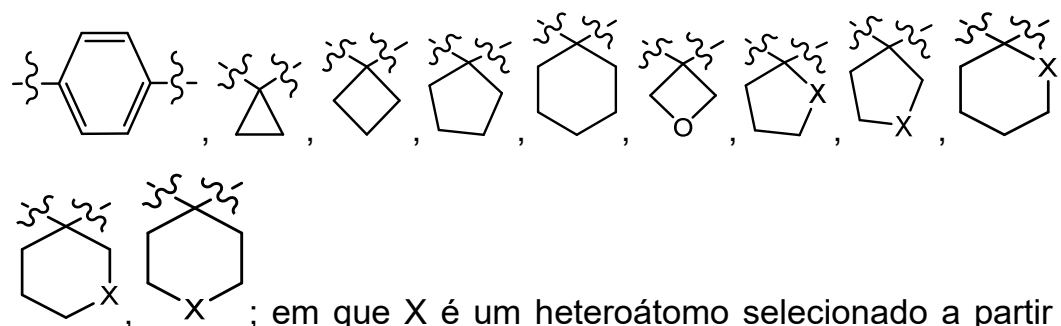
tra-hidroisoquinolinila, ou pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Em algumas modalidades, Anel B é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0054] Como definido geralmente acima, Anel C é fenila, um anel heteroarila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel C é fenila. Em algumas modalidades, Anel C é um anel heteroarila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel C é um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, Anel C é tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila ou pteridinila, indolila, isoindolila, benztienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benztiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4*H*-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, ou pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Em algumas modalidades, Anel C é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0055] Como definido geralmente acima, L¹ é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto bivalente ramificada ou reta com membros C₁₋₆ opcionalmente substituída em que uma unidade de metileno de L¹ é opcionalmente substituída com -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-

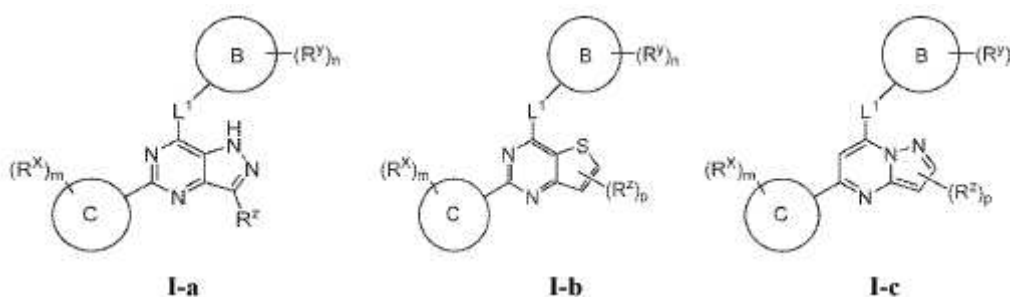
, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, ou -SO₂N(R)-S. Em algumas modalidades, L¹ é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L¹ é uma cadeia de hidrocarboneto bivalente ramificada ou reta com membros C₁₋₆ opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, L¹ é -Cy-. Em algumas modalidades, L¹ é fenileno, heterociclileno, heteroarileno, ciclopropileno, ciclobutilenila, ciclopentileno, ciclo-hexileno ou oxetanila. Em algumas modalidades, L¹ é -NR-. Em algumas modalidades, L¹ é -N(CH₂)₂-. Em algumas modalidades, L¹ é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

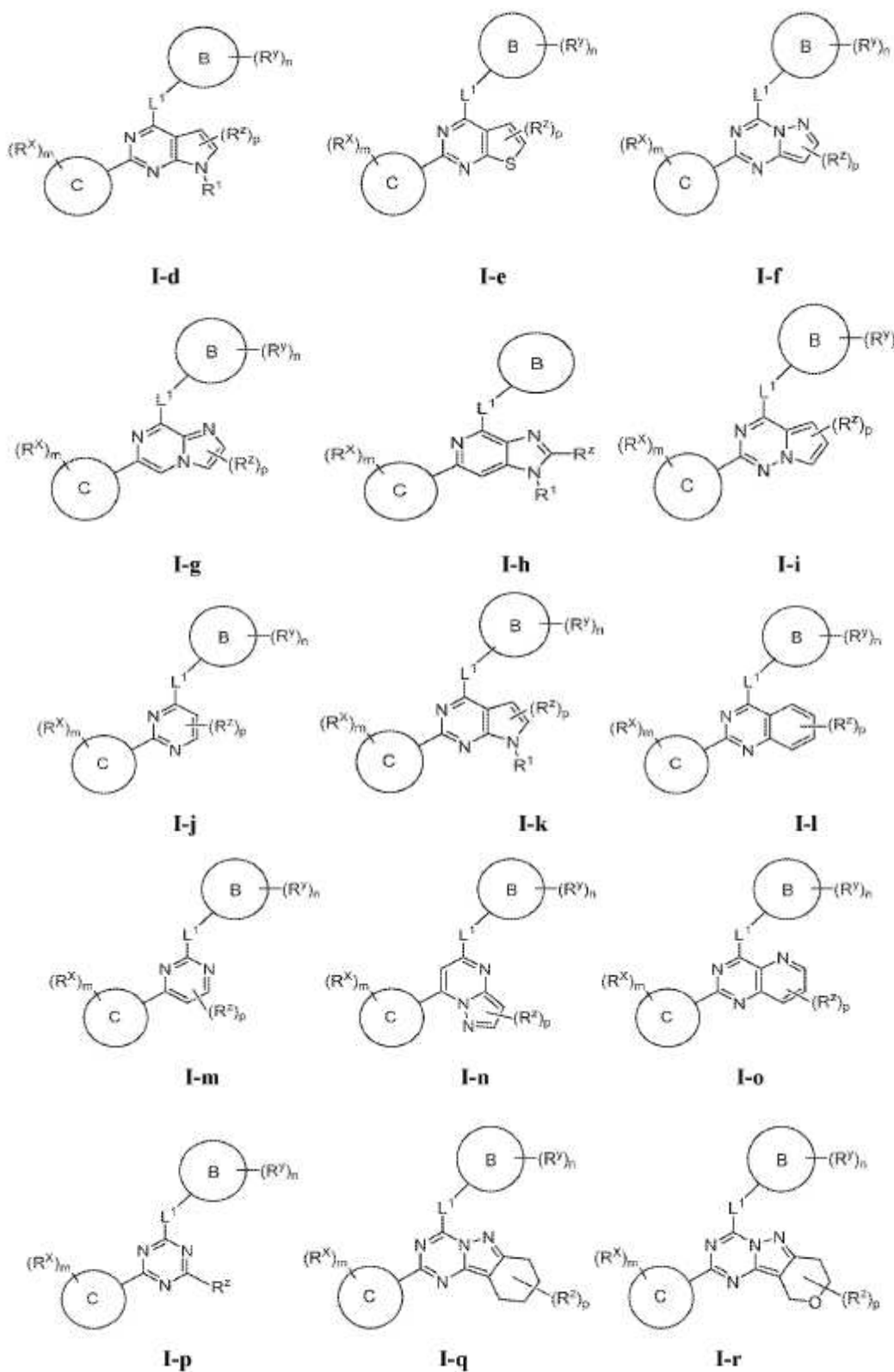
[0056] Em algumas modalidades, -Cy- é fenileno, heterociclileno, heteroarileno, ciclopropileno, ciclobutilenila, ciclopentileno, ciclohexileno e oxetanila. Em algumas modalidades, -Cy- é selecionado a partir de:

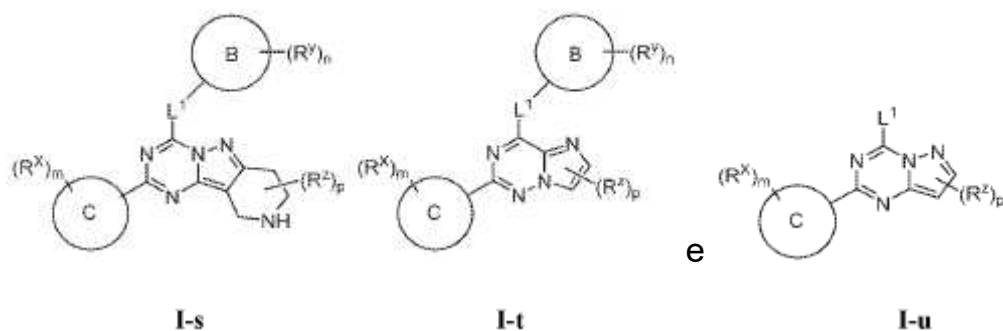


; em que X é um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em algumas modalidades, -Cy- é selecionado a partir daqueles descritos na Tabela 1, abaixo.

[0057] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, **I-o**, **I-p**, **I-q**, **I-r**, **I-s**, **I-t** e **I-u**:

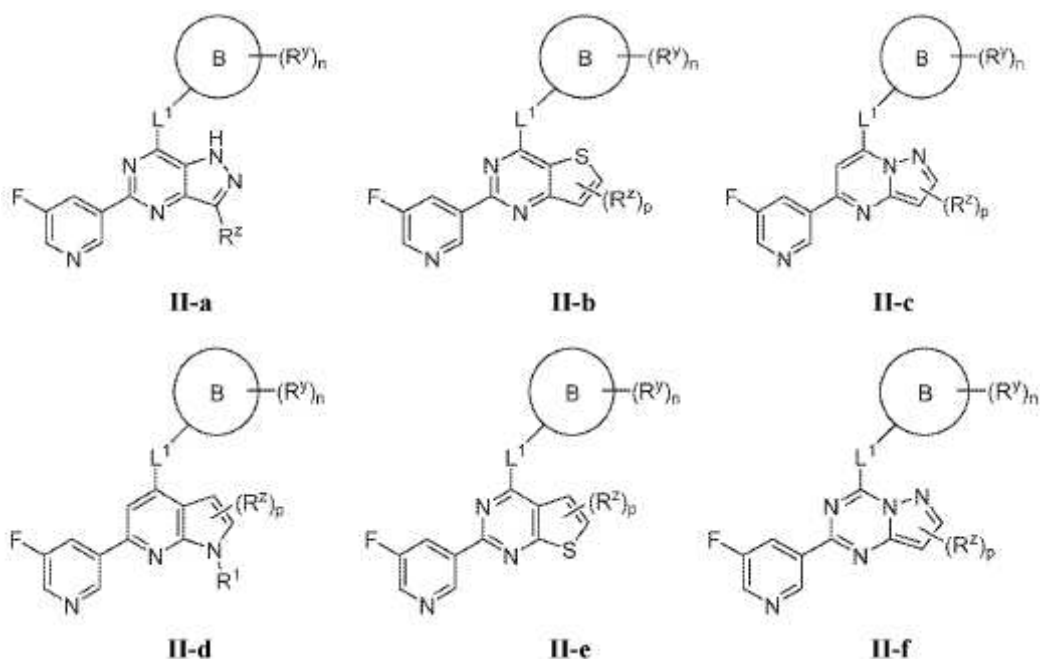


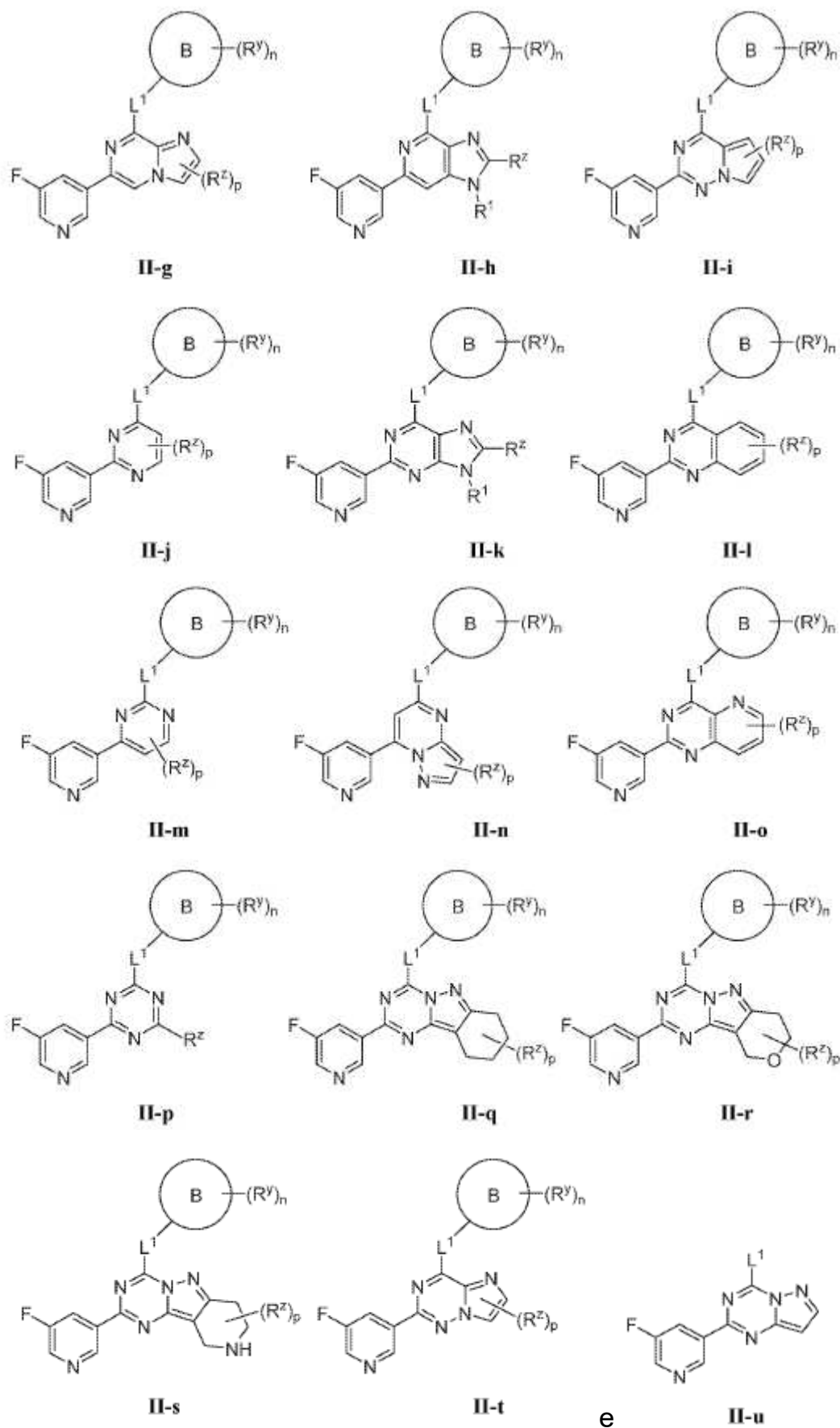




ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que cada variável é conforme aqui definido e descrito nas modalidades para a fórmula I, supra, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

[0058] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de qualquer uma das fórmulas **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o**, **II-p**, **II-q**, **II-r**, **II-s**, **II-t** e **II-u**:



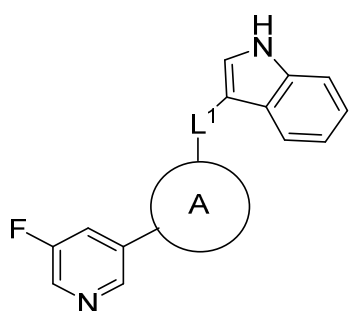
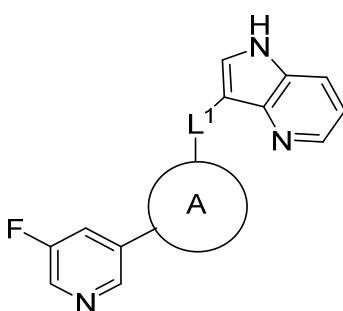
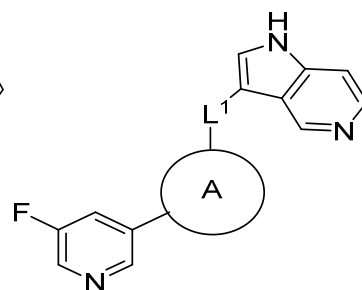
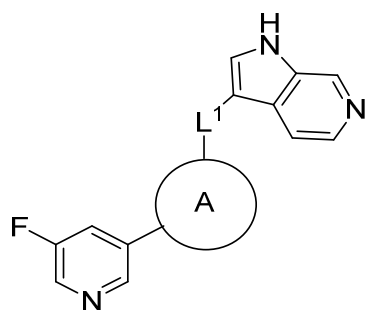
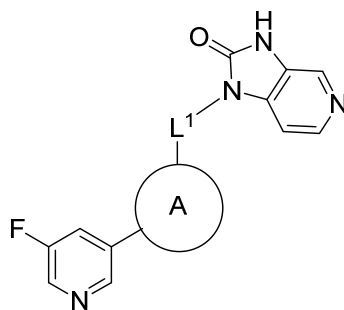
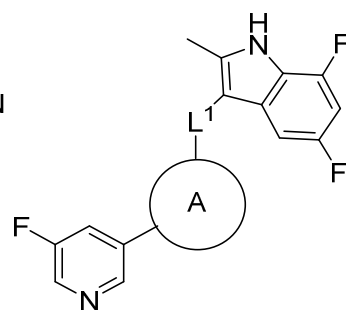
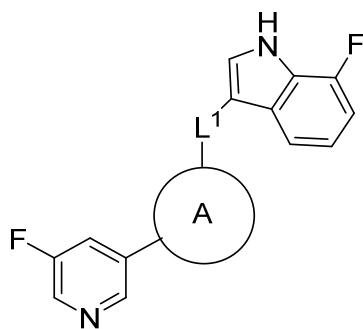
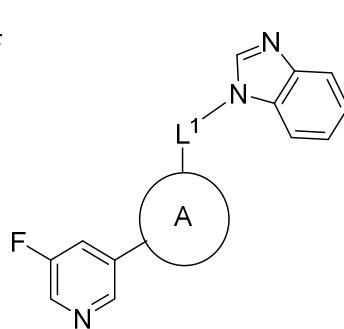
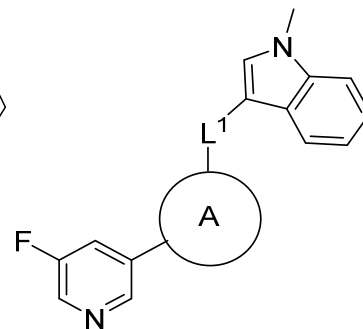


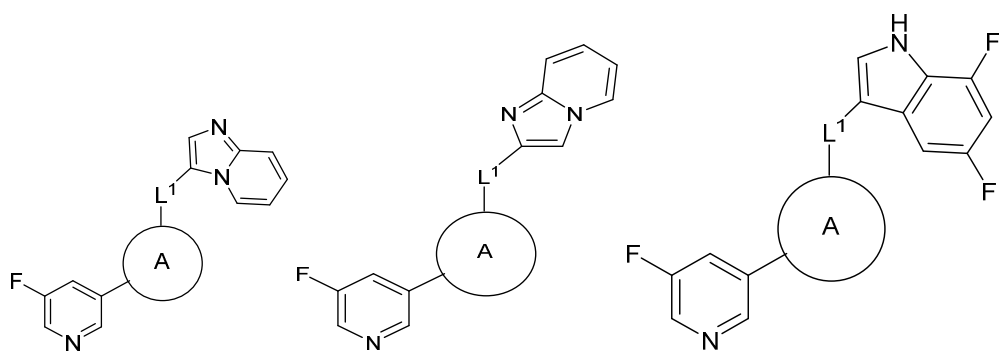
e

II-u

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

[0059] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III-u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-y**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** e **III-kk**:

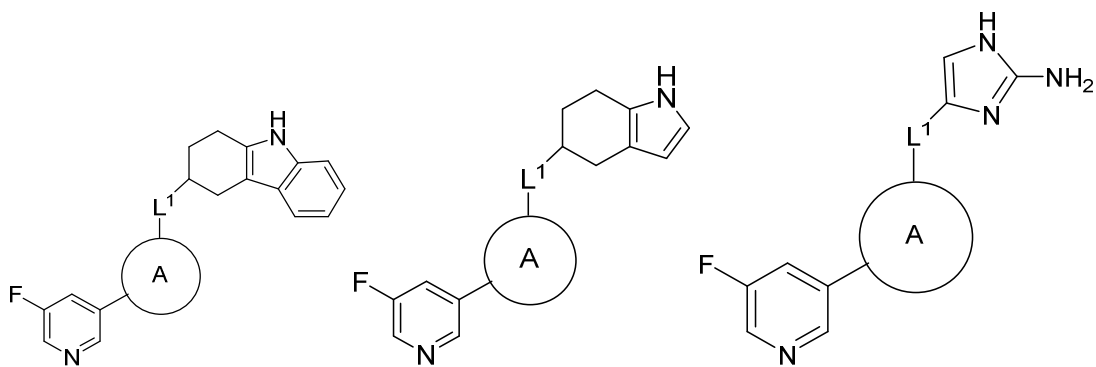
**III-a****III-b****III-c****III-d****III-e****III-f****III-g****III-h****III-i**



III-j

III-k

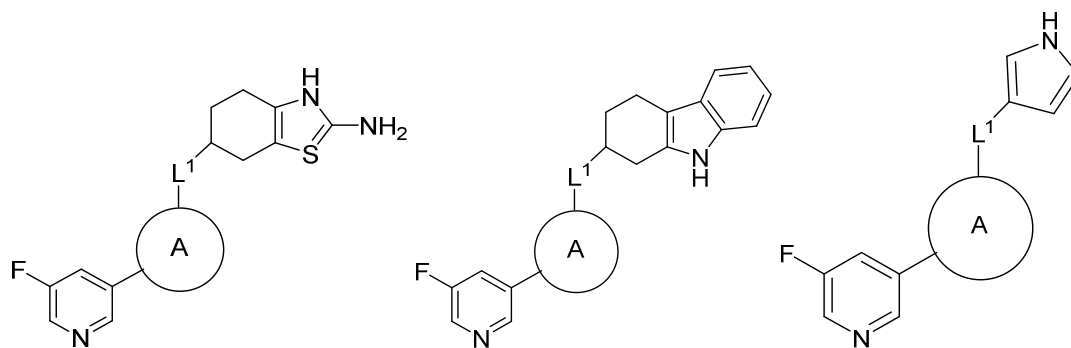
III-l



III-m

III-n

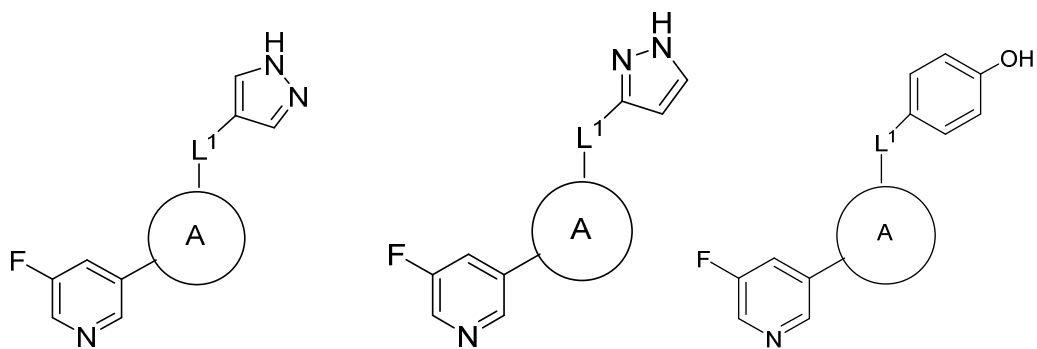
III-o



III-p

III-q

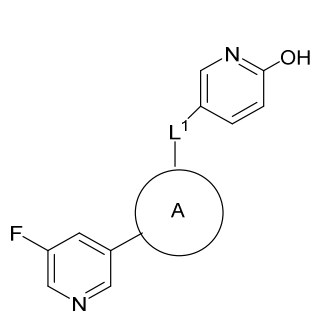
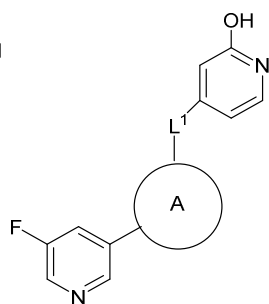
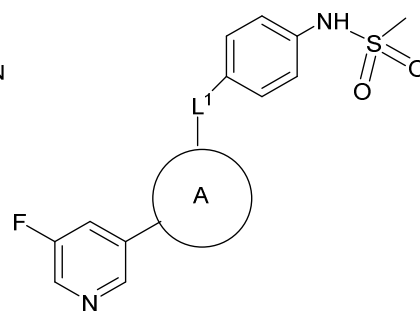
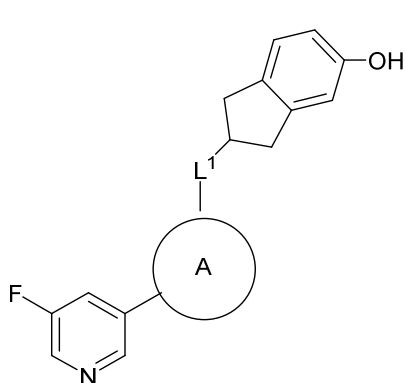
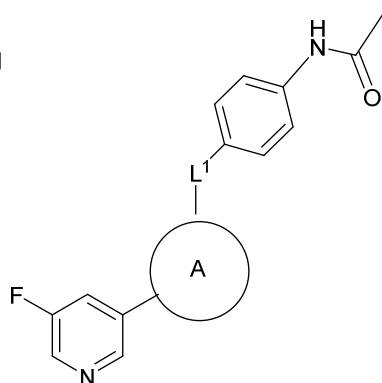
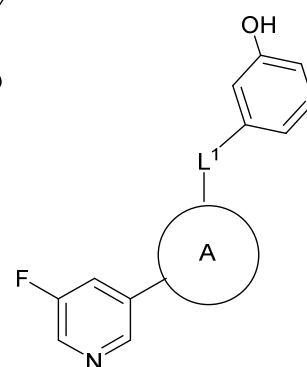
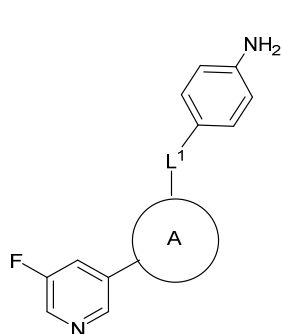
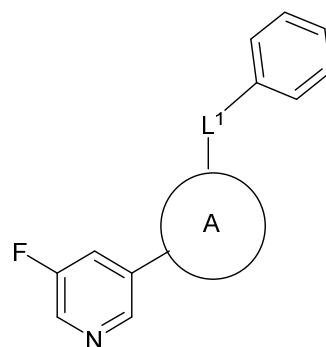
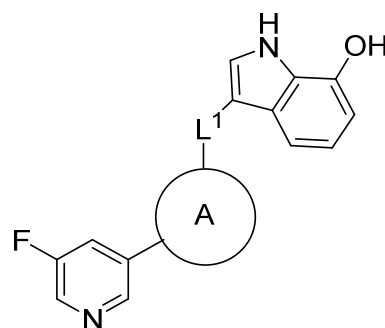
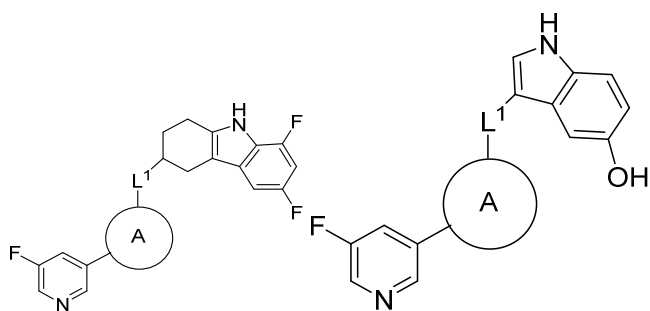
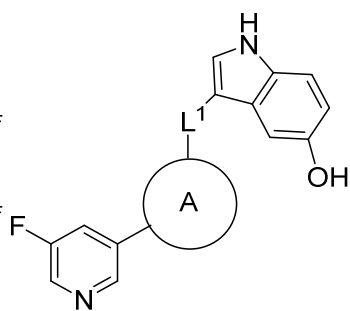
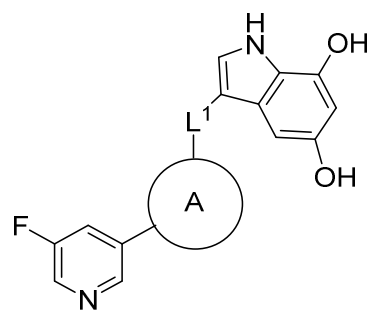
III-r

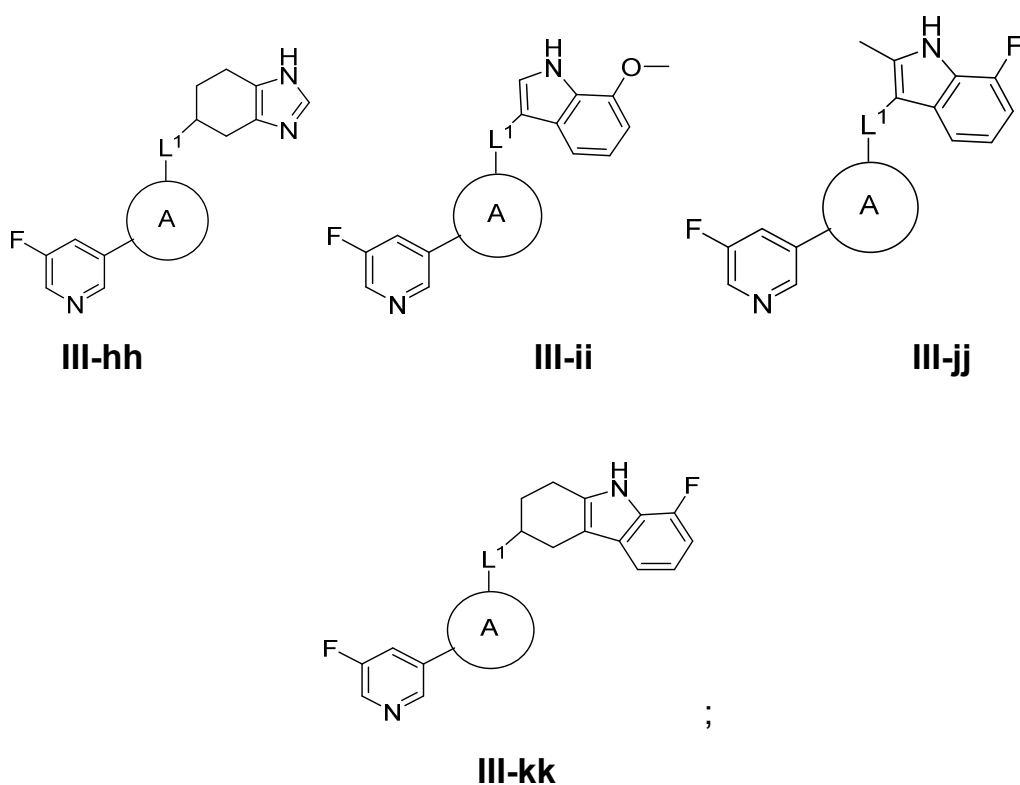


III-s

III-t

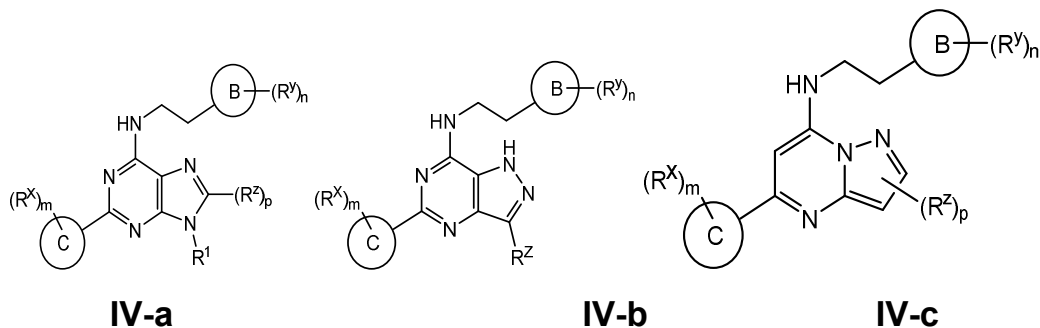
III-u

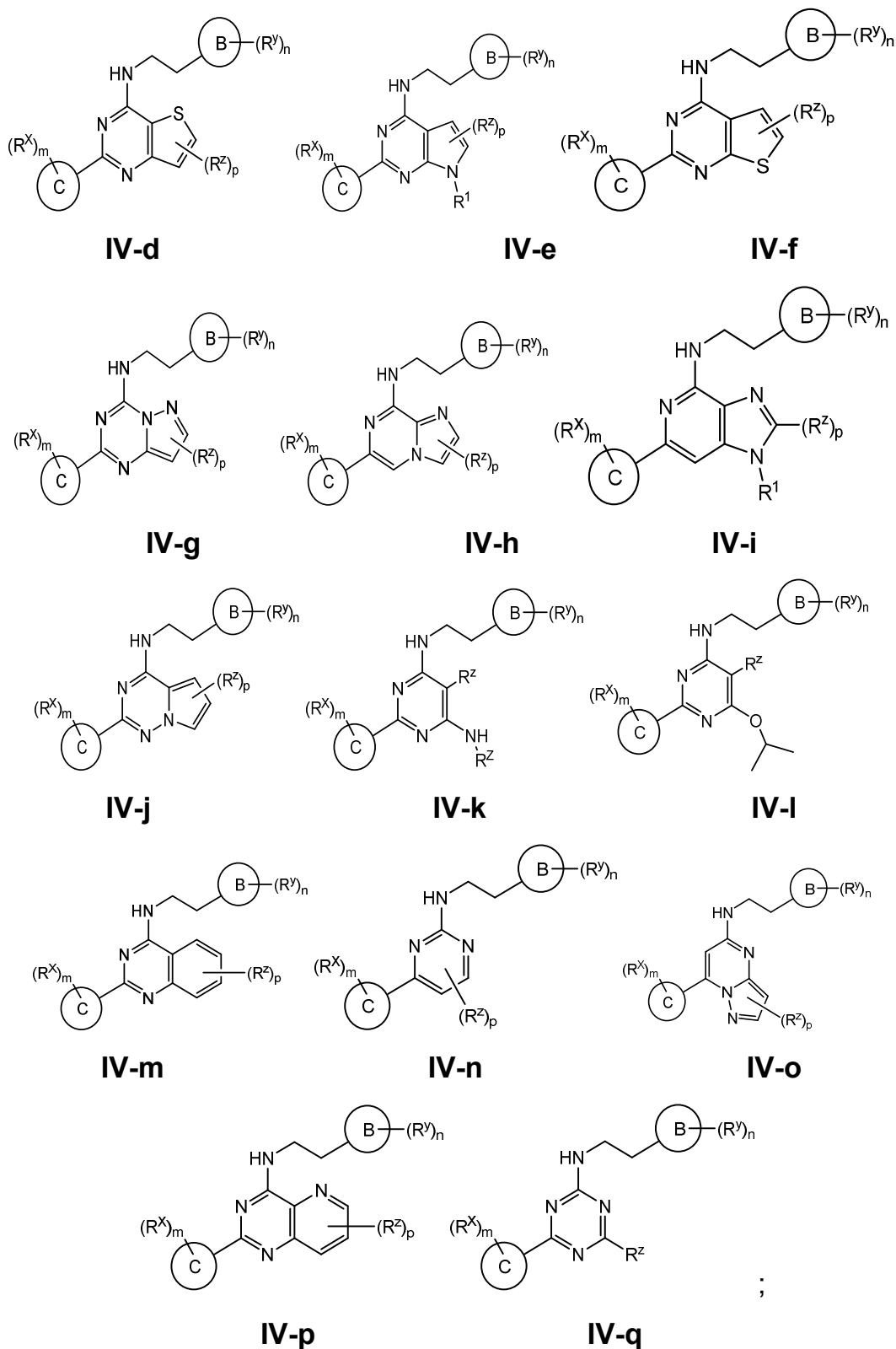
**III-v****III-w****III-x****III-y****III-z****III-aa****III-bb****III-cc****III-dd****III-ee****III-ff****III-gg**



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

[0060] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, **IV-j**, **IV-k**, **IV-l**, **IV-m**, **IV-n**, **IV-o**, **IV-p** e **IV-q**:

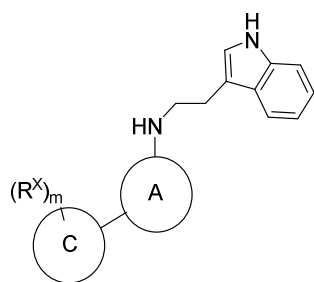
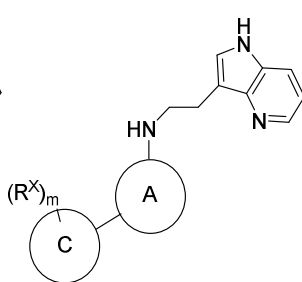
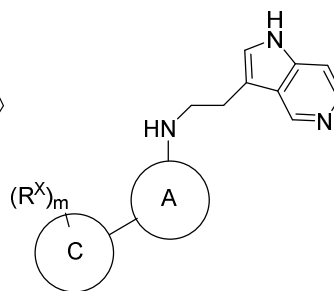
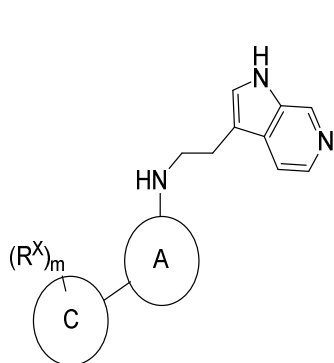
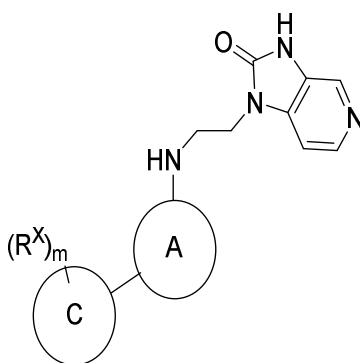
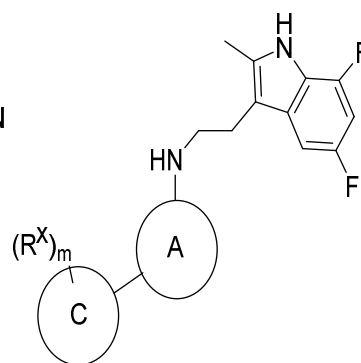
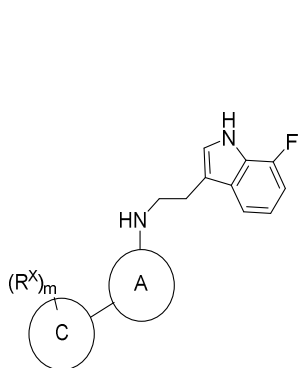
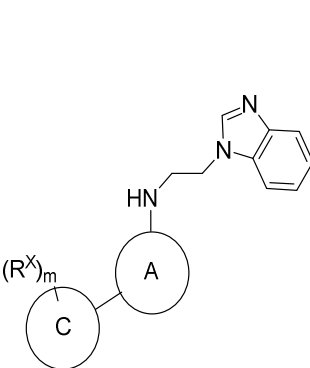
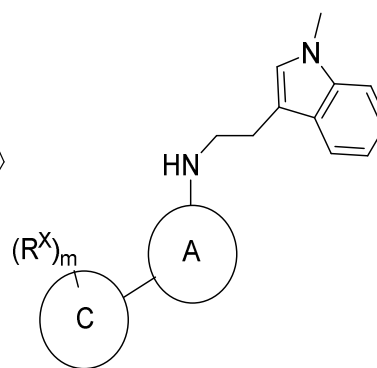


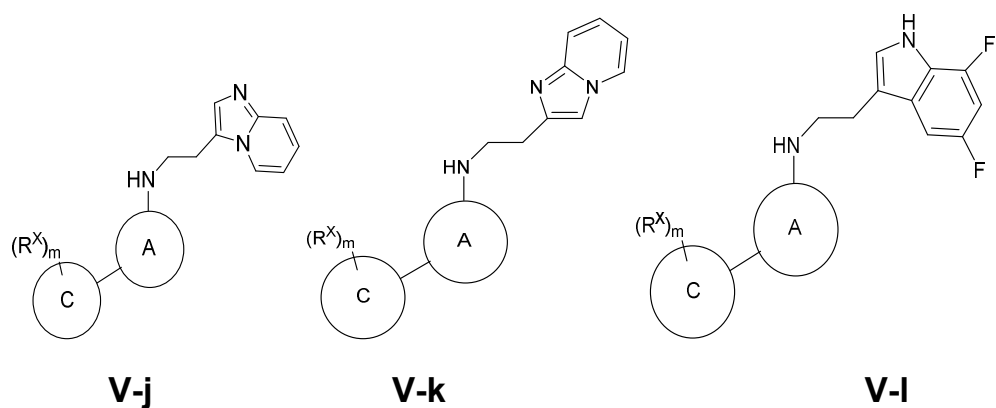


ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto

em combinação.

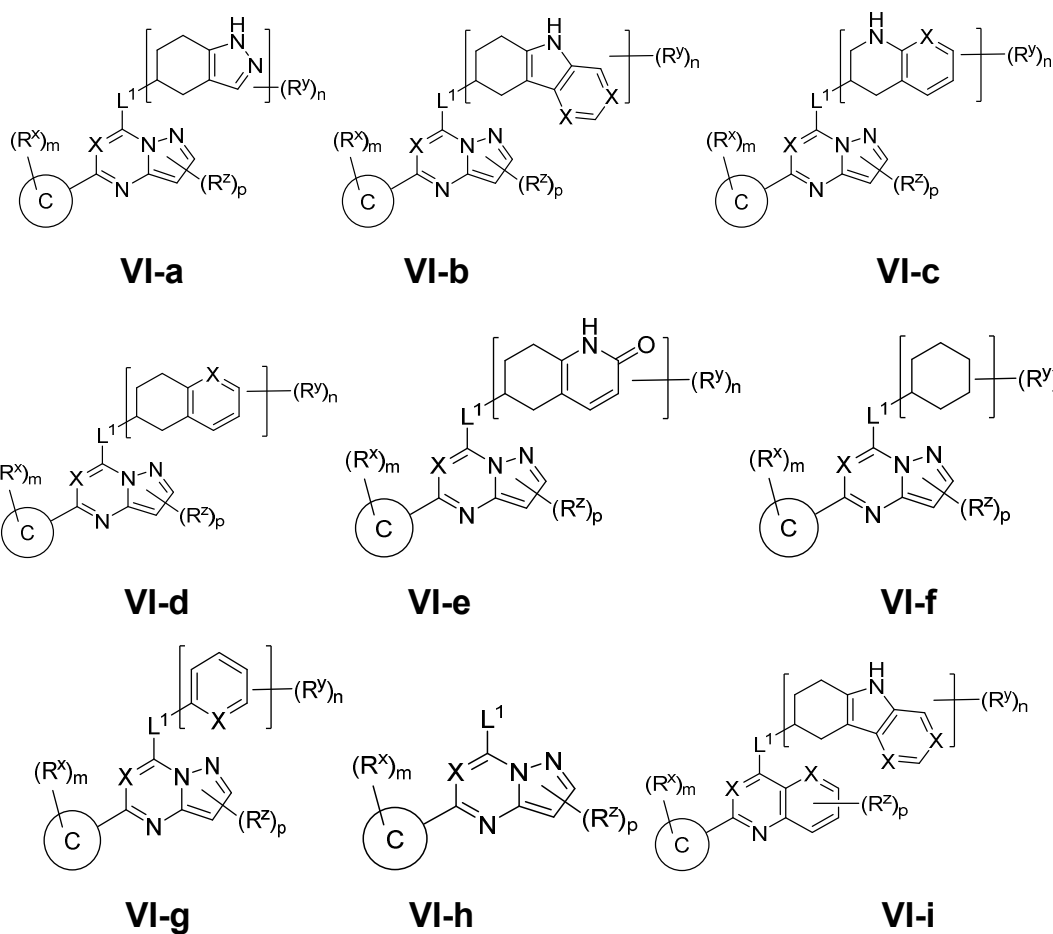
[0061] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i**, **V-j**, **V-k** and **V-l**:

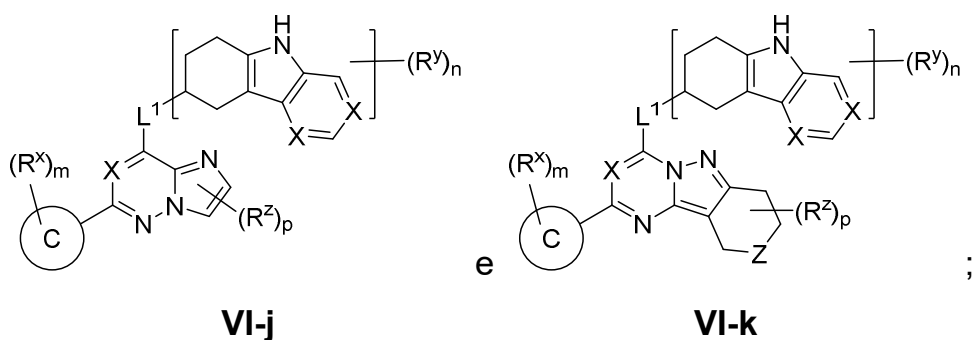
**V-a****V-b****V-c****V-d****V-e****V-f****V-g****V-h****V-i**



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

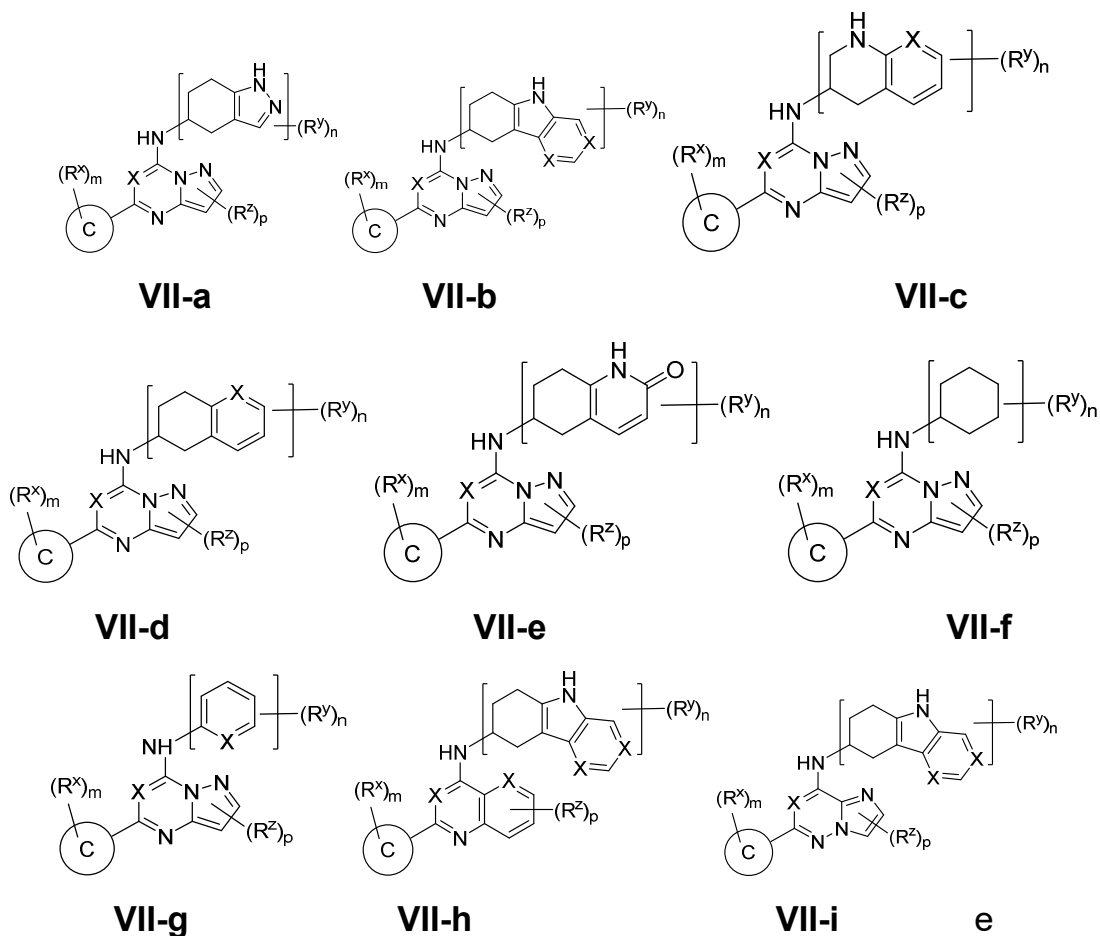
[0062] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i**, **VI-j** e **VI-k**:

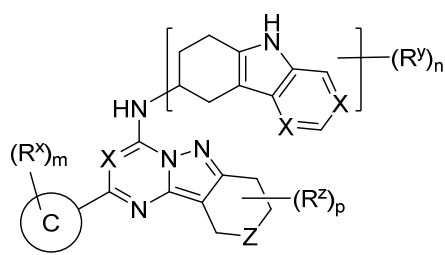




ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

[0063] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, **VII-e**, **VII-f**, **VII-g**, **VII-h**, **VII-i** e **VII-j**:

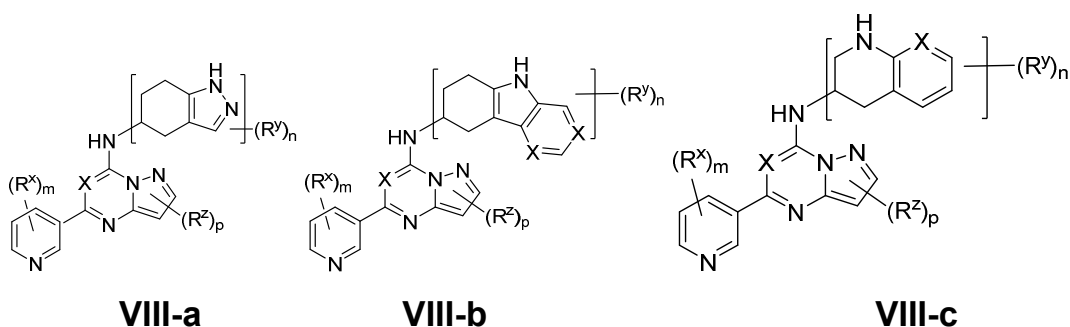




VII-j

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

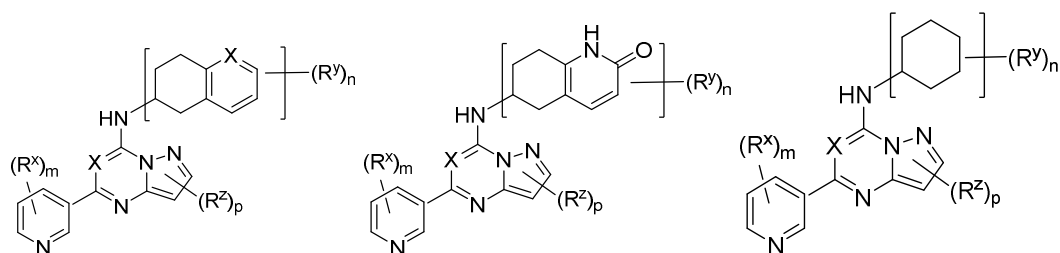
[0064] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e**, **VIII-f**, **VIII-g**, **VIII-h**, **VIII-i**, **VIII-j**, **VIII-k**, **VIII-l**, **VIII-m**, **VIII-n**, **VIII-o**, **VIII-p**, **VIII-q** e **VIII-r**:



VIII-a

VIII-b

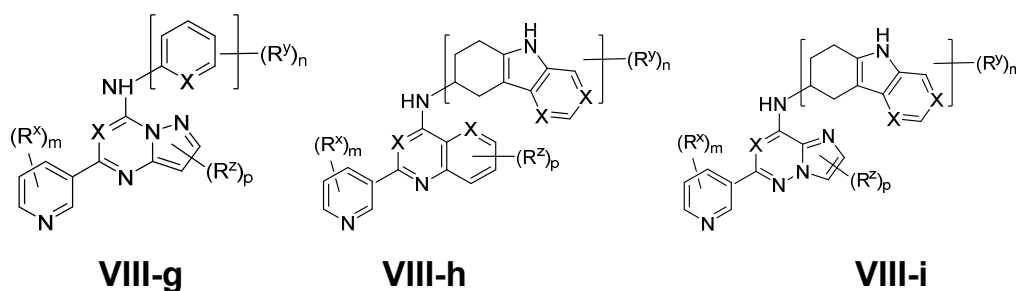
VIII-c



VIII-d

VIII-e

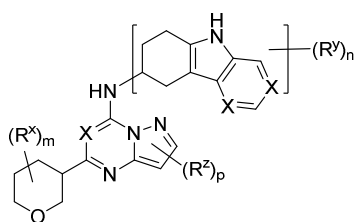
VIII-f



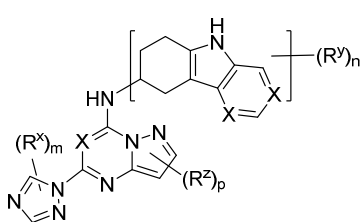
VIII-g

VIII-h

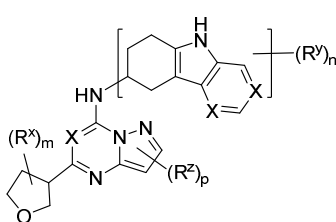
VIII-i



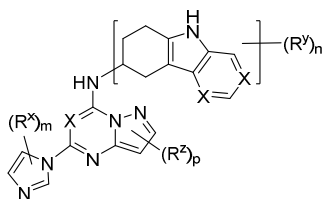
VIII-j



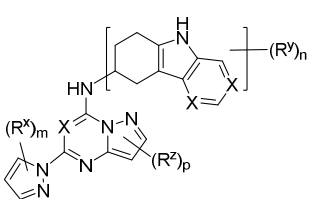
VIII-k



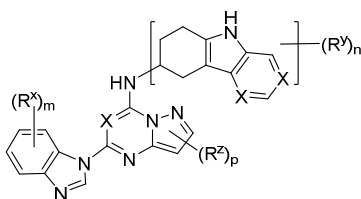
VIII-1



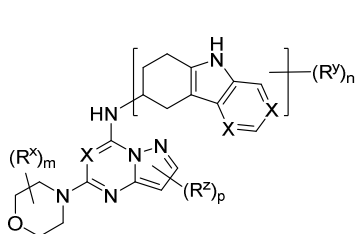
VIII-m



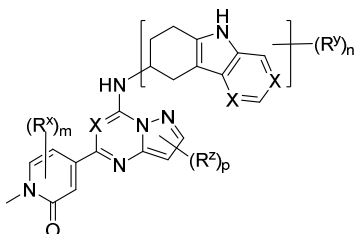
VIII-n



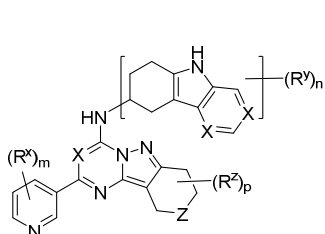
VIII-o



VIII-p



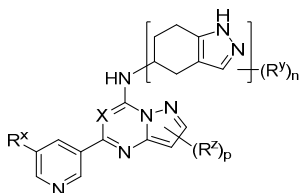
VIII-q



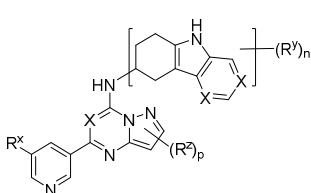
VIII-r

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

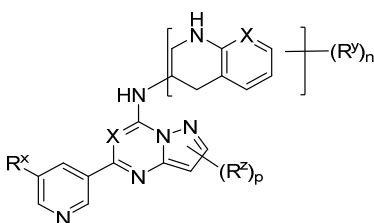
[0065] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g, IX-h, IX-i, IX-j, IX-k, IX-l, IX-m, IX-n, IX-o, IX-p, IX-q, IX-r, IX-s e IX-t**:



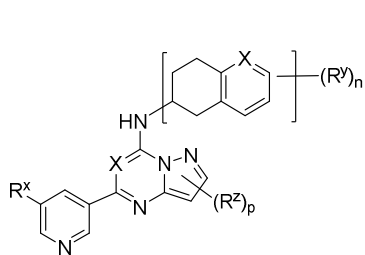
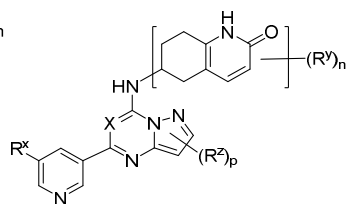
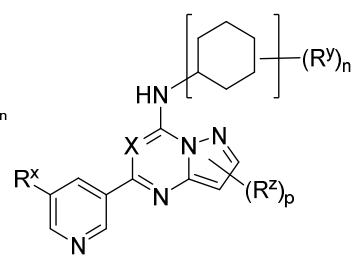
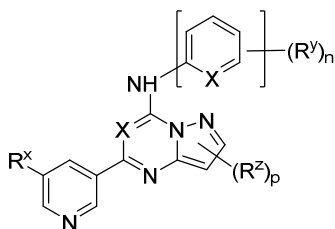
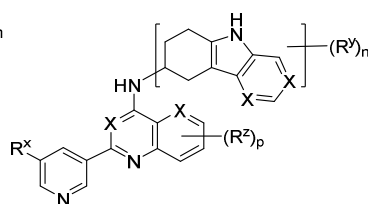
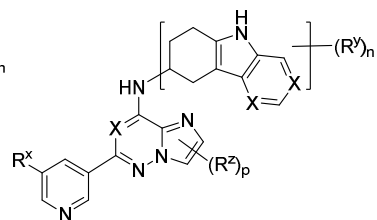
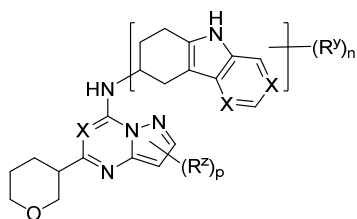
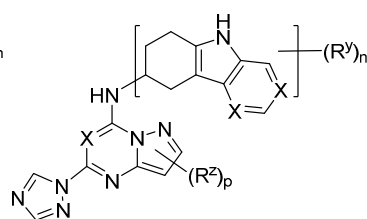
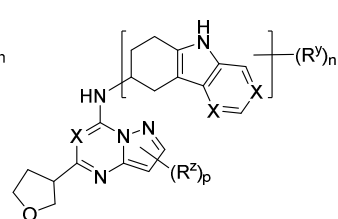
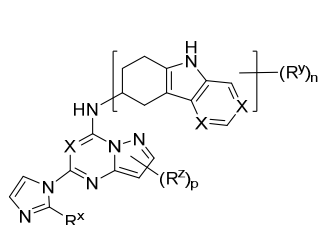
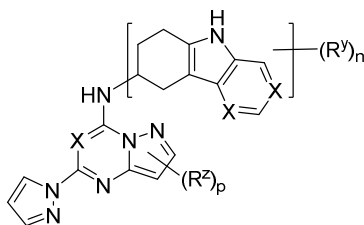
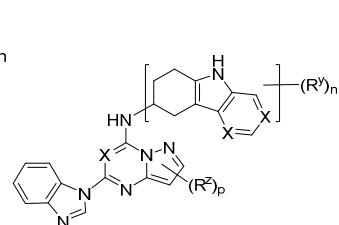
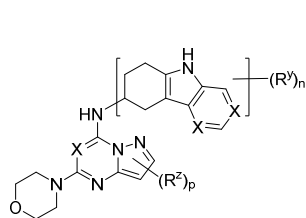
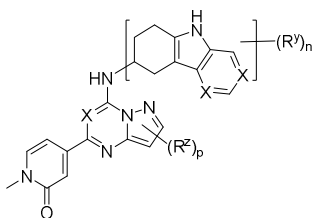
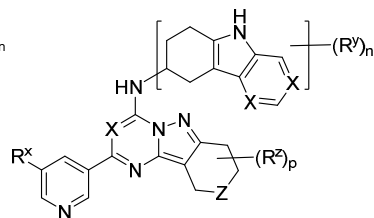
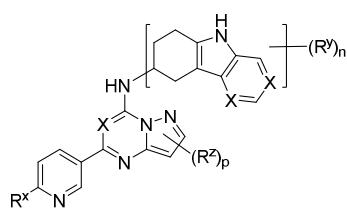
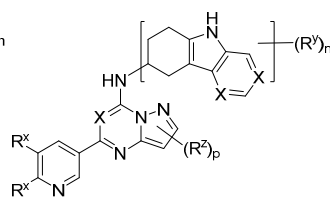
IX-a



IX-b



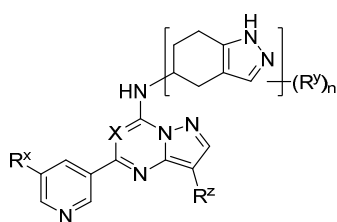
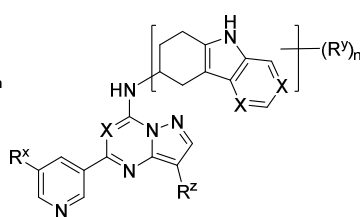
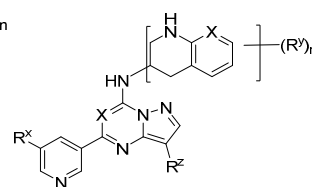
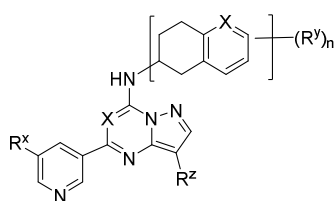
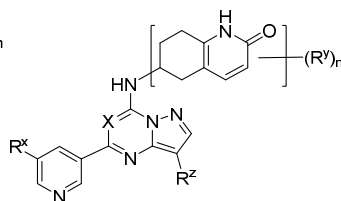
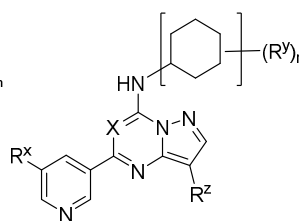
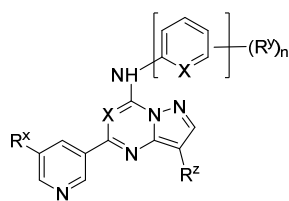
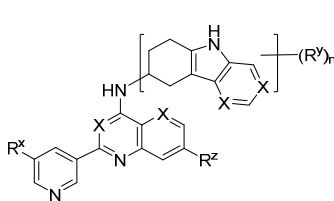
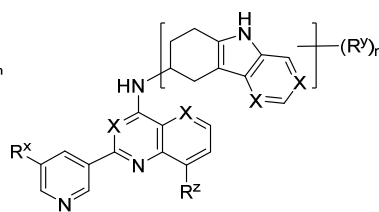
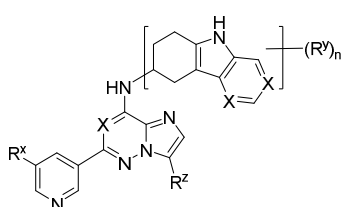
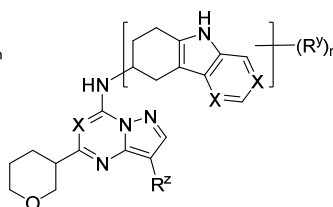
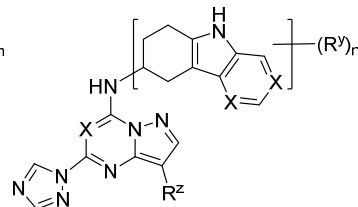
IX-c

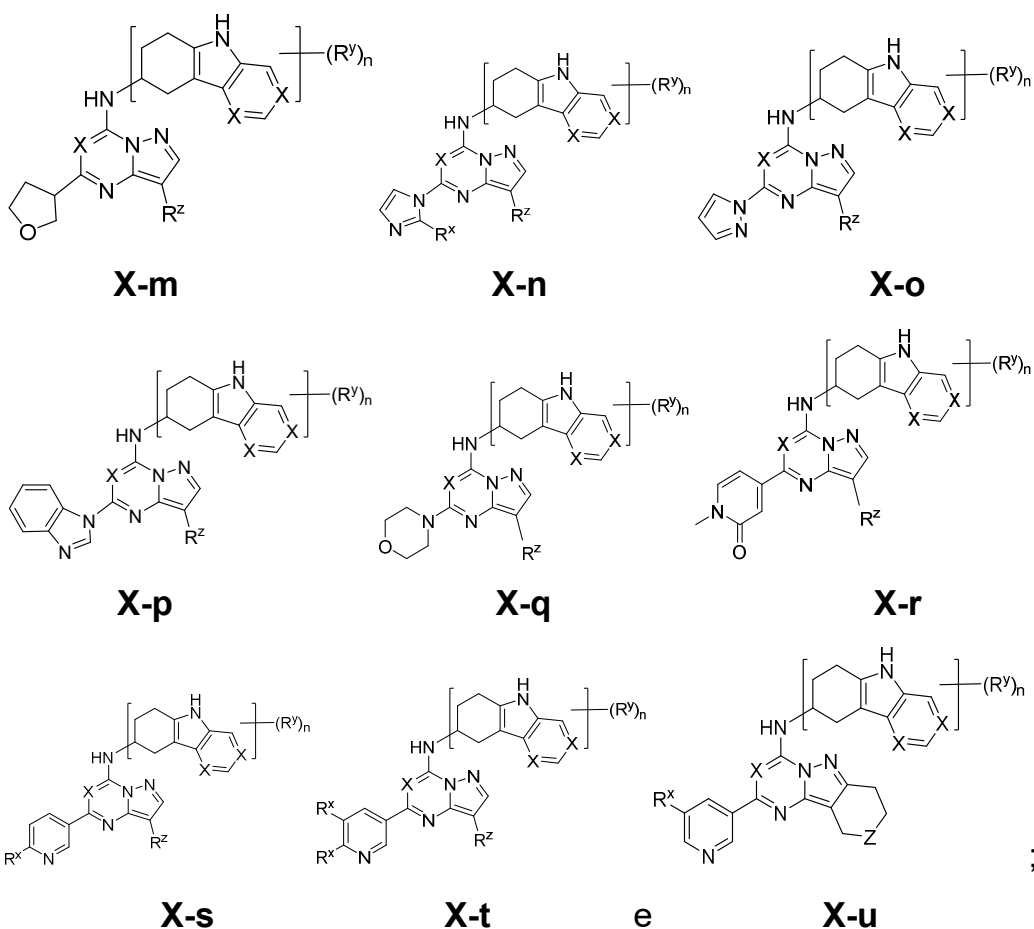
**IX-d****IX-e****IX-f****IX-g****IX-h****IX-i****IX-j****IX-k****IX-l****IX-m****IX-n****IX-o****IX-p****IX-q****IX-r****IX-s****e****IX-t**

;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

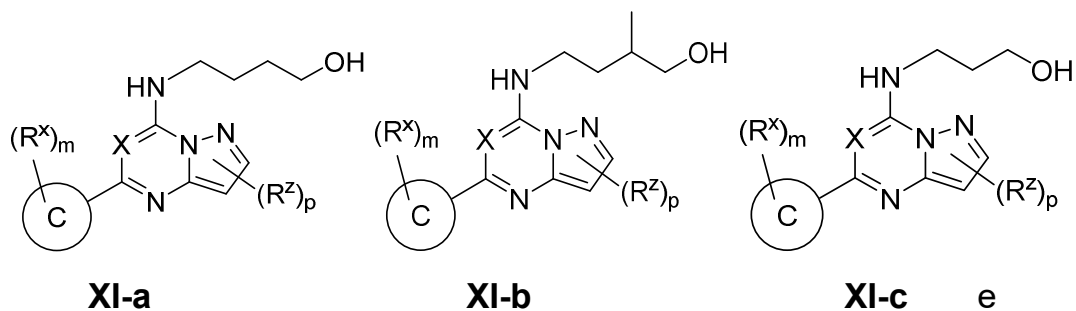
[0066] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h**, **X-i**, **X-j**, **X-k**, **X-l**, **X-m**, **X-n**, **X-o**, **X-p**, **X-q**, **X-r**, **X-s**, **X-t** e **X-u**:

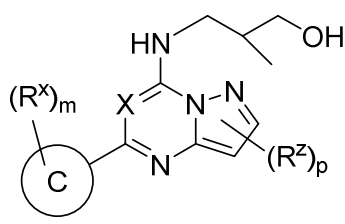
**X-a****X-b****X-c****X-d****X-e****X-f****X-g****X-h****X-i****X-j****X-k****X-l**



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

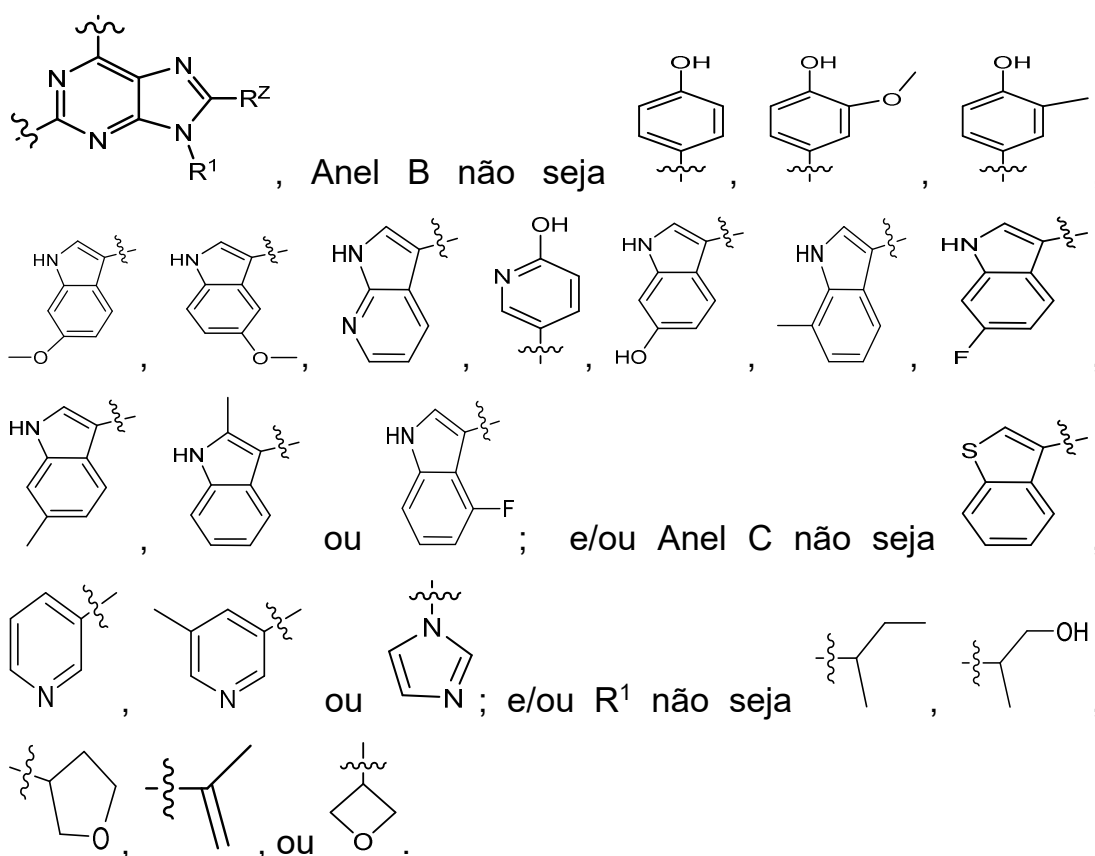
[0067] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **XI-a**, **XI-b**, **XI-c** e **XI-d**:



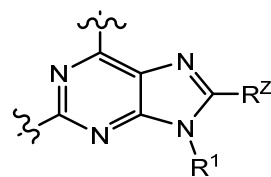
**XI-d**

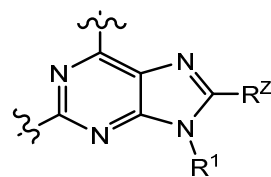
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH; em que cada variável é como definida aqui e descrita nas modalidades para fórmula I, *supra*, ou descrita nas modalidades aqui, tanto individualmente quanto em combinação.

[0068] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I contanto que quando o Anel A for



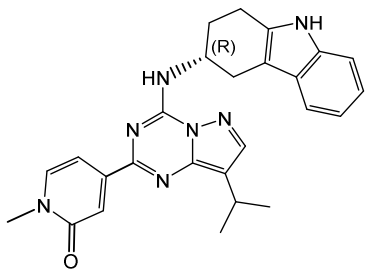
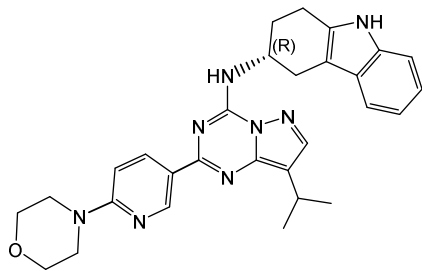
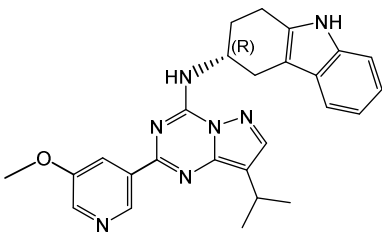
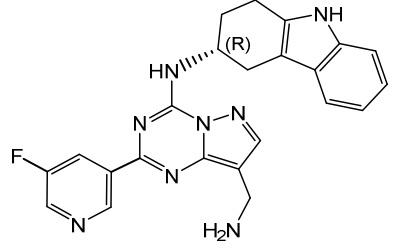
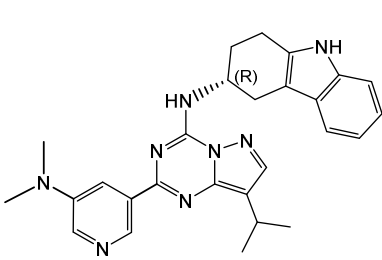
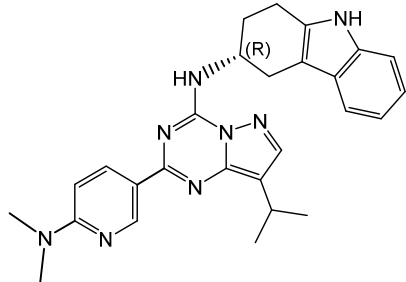
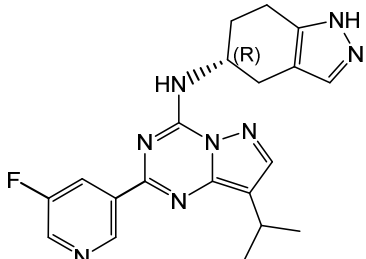
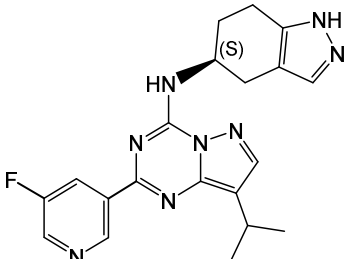
[0069] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I contanto que L¹ não seja -NHCH₂CH₂-. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de



fórmula I contanto que quando o Anel A for , L¹ não seja -NHCH₂CH₂-.

[0070] Compostos exemplares da presente invenção são representados na Tabela 1, abaixo:

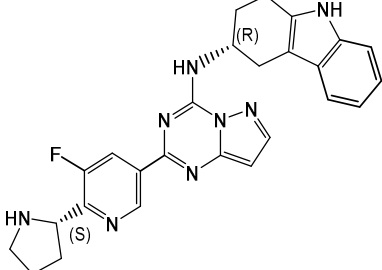
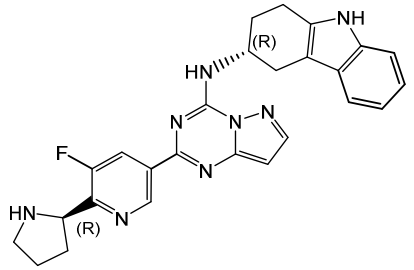
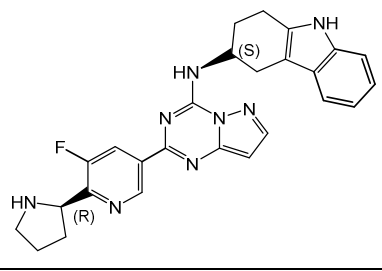
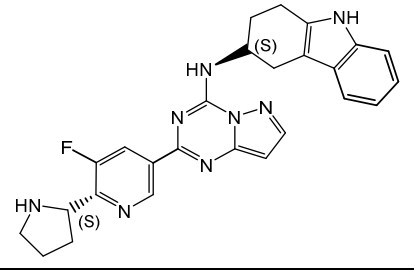
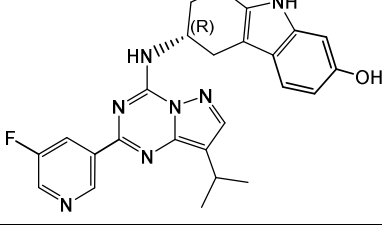
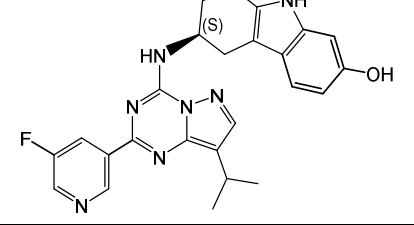
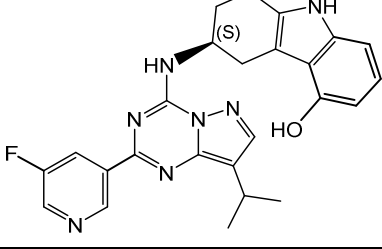
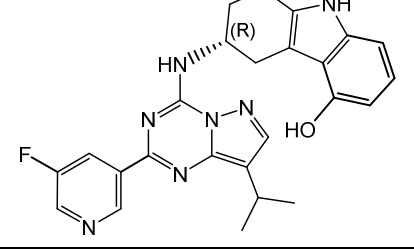
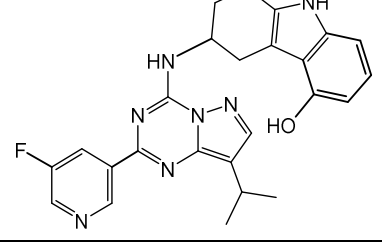
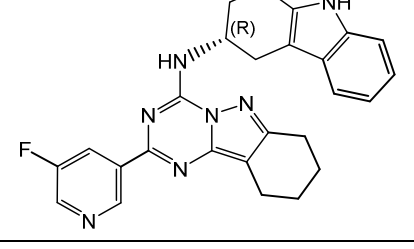
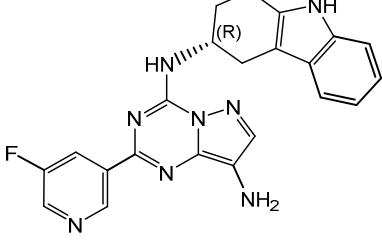
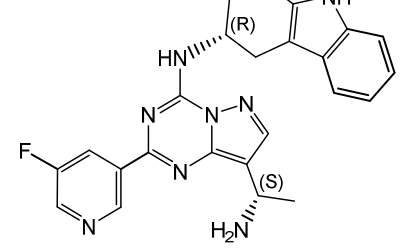
Tabela 1. Compostos Exemplares da Fórmula

I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7a		I-7b	

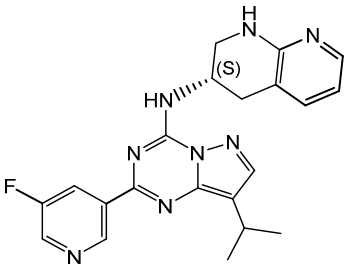
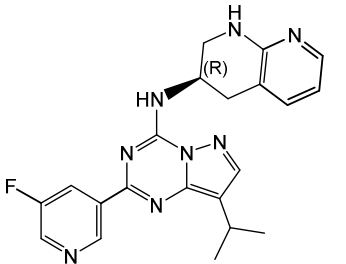
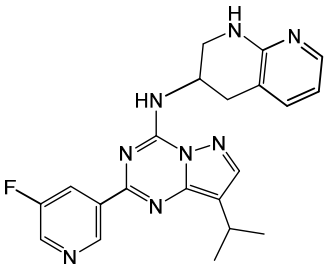
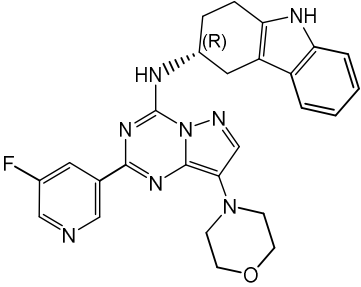
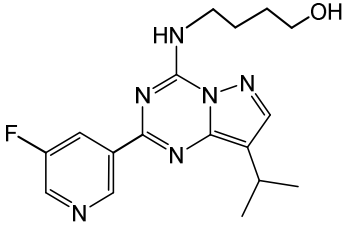
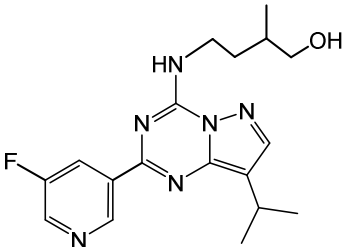
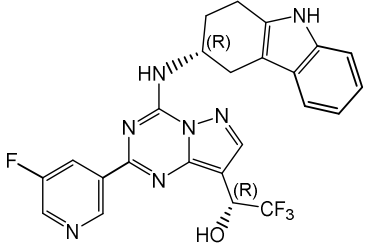
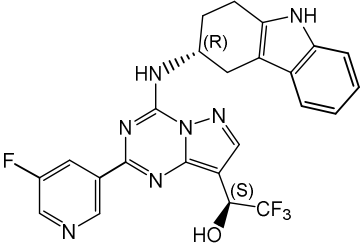
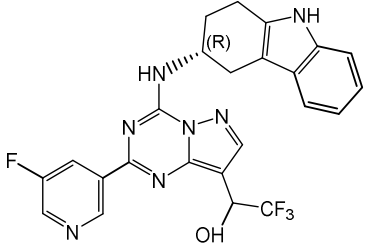
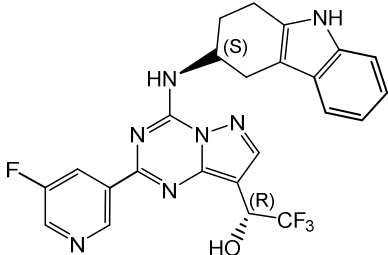
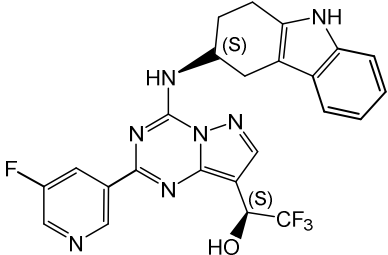
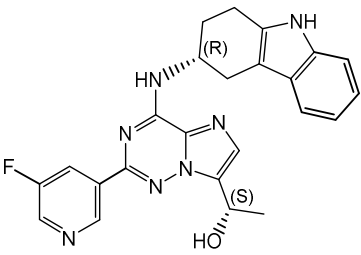
I-7c		I-8a	
I-8b		I-8c	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13a		I-13b	
I-13c		I-14	

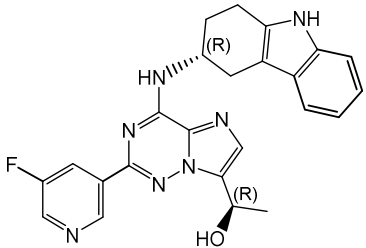
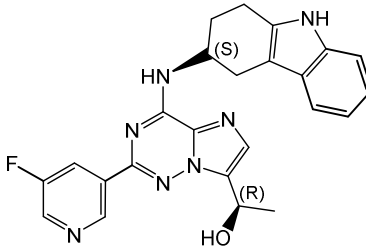
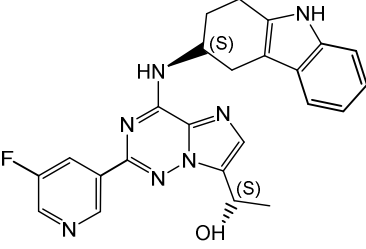
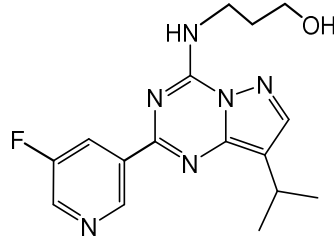
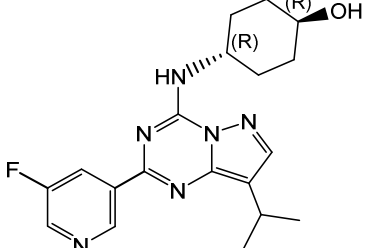
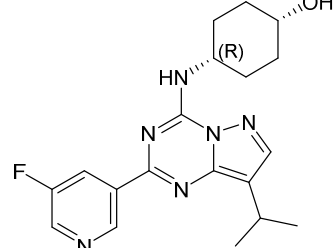
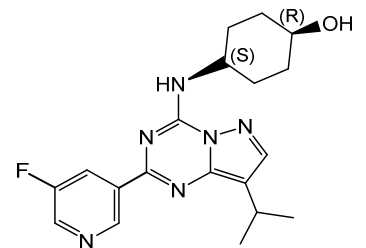
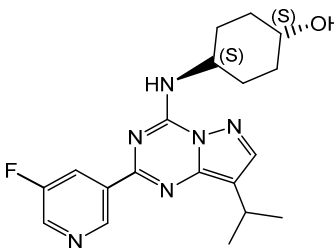
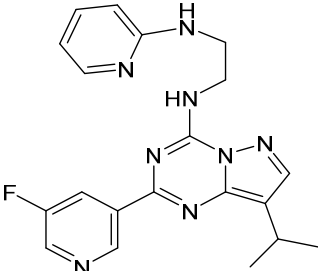
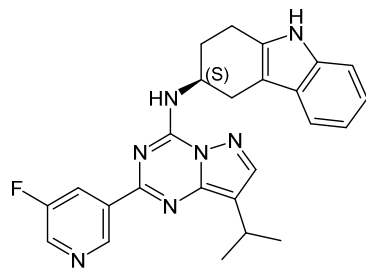
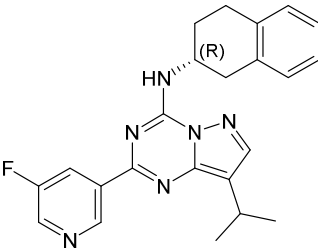
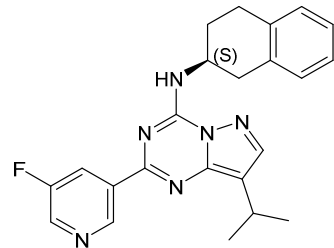
I-15a		I-15b	
I-15c		I-15d	
I-15e		I-16	
I-17		I-18	
I-19		I-20a	
I-20b		I-20c	

I-20d		I-20e	
I-21		I-22	
I-23		I-24a	
I-24b		I-24c	
I-25a		I-25b	
I-25c		I-25d	

I-26a		I-26b	
I-26c		I-26d	
I-27a		I-27b	
I-29a		I-29b	
I-29c		I-30	
I-31		I-32a	

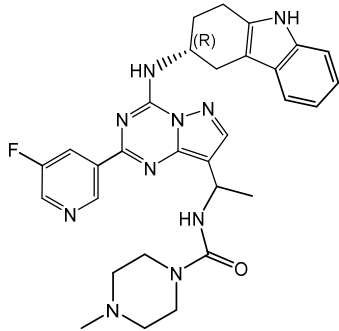
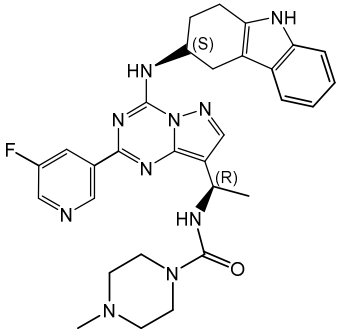
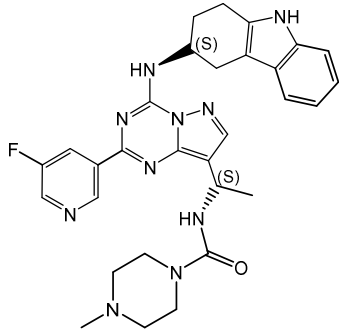
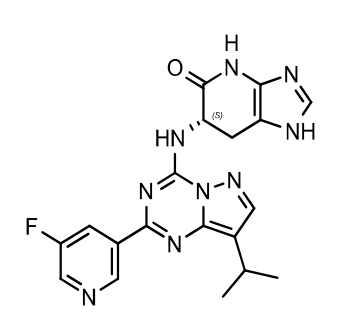
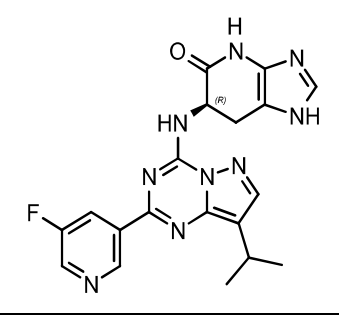
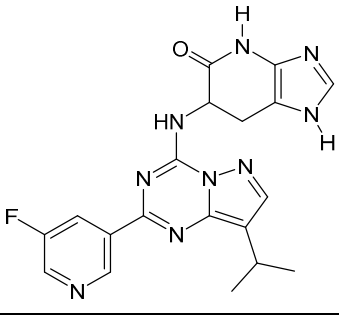
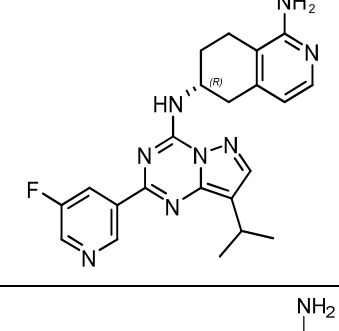
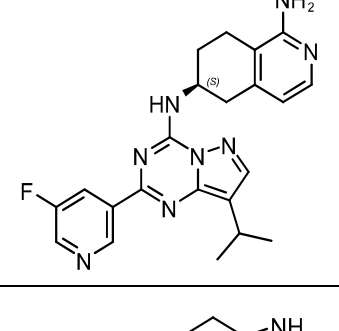
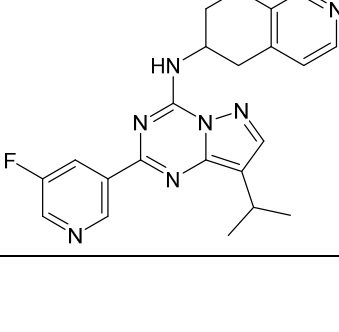
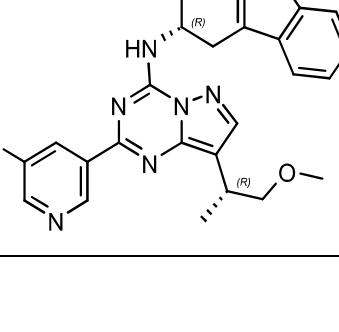
I-32b		I-32c	
I-32d		I-32e	
I-33		I-34a	
I-34b		I-35a	
I-35b		I-35c	
I-36a		I-36b	

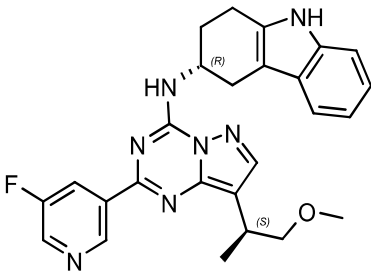
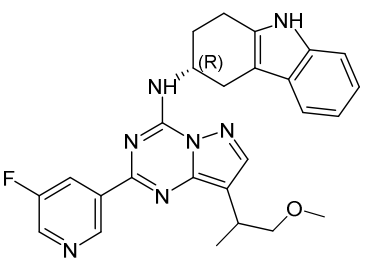
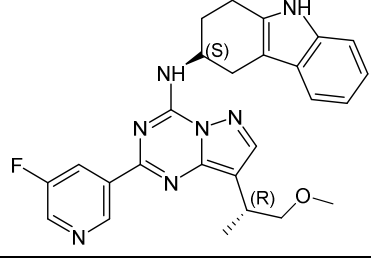
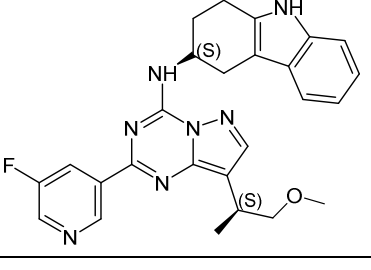
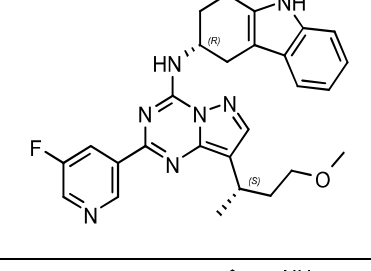
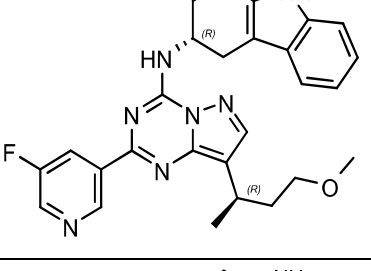
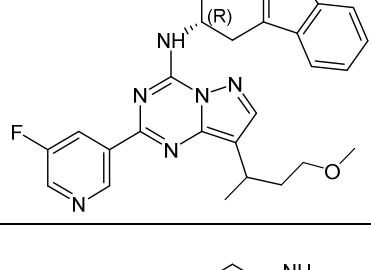
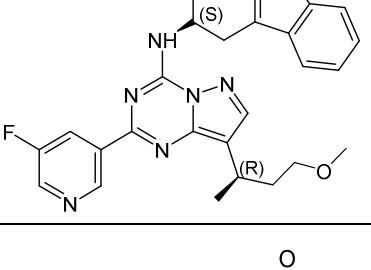
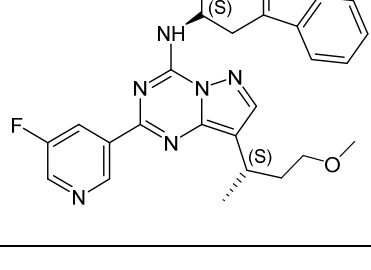
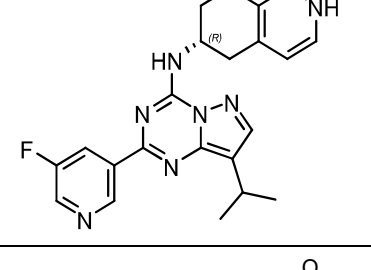
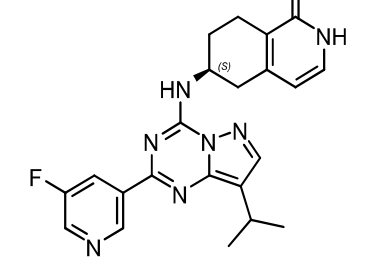
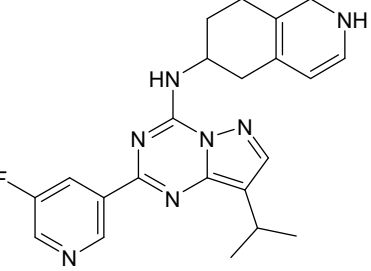
I-37a		I-37b	
I-37c		I-38	
I-39		I-40	
I-41a		I-41b	
I-41c		I-41d	
I-41e		I-42a	

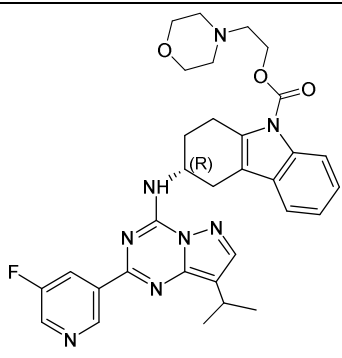
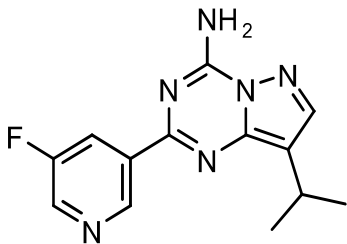
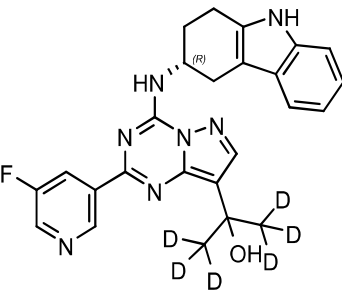
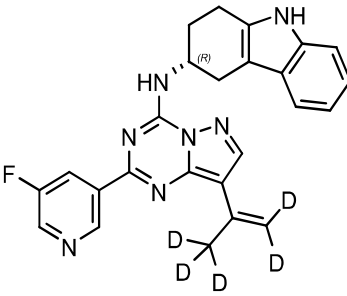
I-42b		I-42c	
I-42d		I-43	
I-44a		I-44b	
I-44c		I-44d	
I-45		I-47	
I-48a		I-48b	

I-48c		I-49	
I-50		I-51	
I-52		I-53	
I-54		I-55a	
I-55b		I-55c	
I-56a		I-56b	

I-56c		I-56d	
I-56e		I-58	
I-59		I-60a	
I-60b		I-60c	
I-61a		I-61b	

I-61c		I-61d	
I-61e		I-62a	
I-62b		I-62c	
I-63a		I-63b	
I-63c		I-64a	

I-64b		I-64c	
I-64d		I-64e	
I-65a		I-65b	
I-65c		I-65d	
I-65e		I-66a	
I-66b		I-66c	

I-67		I-68	
I-69		I-70	

[0071] Em certas modalidades, a presente invenção fornece qualquer composto selecionado daqueles representados na Tabela 1, acima, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

4. Usos, Formulação e Administração e Composições Farmacologicamente Aceitáveis

[0072] De acordo com outra modalidade, a invenção fornece uma composição que compreende um composto desta invenção ou um sal, éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um transportador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. A quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que é eficaz para inibir de forma mensurável o AHR, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, a quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que seja eficaz para inibir de forma mensurável o AHR, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração a um paciente em necessidade de tal composição. Em algumas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração oral a um paciente.

[0073] O termo "paciente", quando aqui usado, significa um ani-

mal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um ser humano.

[0074] O termo "transportador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um transportador, adjuvante ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Os transportadores, adjuvantes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições desta invenção incluem, porém, não estão limitados a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, como albumina de soro humano, substâncias tampão, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e lanolina.

[0075] Um "derivado farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal não tóxico, éster, sal de um éster ou outro derivado de um composto desta invenção que, após administração a um receptor, é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, um composto desta invenção ou um metabólito inibidoramente ativo ou resíduo do mesmo.

[0076] As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por inalação de spray, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral", quando aqui usado, inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão. Preferivelmente, as composições

são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na arte usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão.

[0077] Para este fim, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, como o ácido oleico e seus derivados glicerídeos, são úteis na preparação de injetáveis, assim como os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, como o azeite ou o óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxetiladas. Estas soluções ou suspensões de óleo também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes dispersantes semelhantes que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis, incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou realçadores de biodisponibilidade que são comumente usados na fabricação de sólidos, líquidos ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis também podem ser usados para os fins de formulação.

[0078] As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, porém, não se limitando a, cápsu-

las, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os veículos comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubrificantes, como o estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral na forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes também podem ser adicionados.

[0079] Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados misturando o agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido à temperatura ambiente, porém, líquido à temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Esses materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

[0080] As composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção também podem ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças dos olhos, da pele ou do trato intestinal inferior. As formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

[0081] A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação de supositório retal (veja acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastos transdérmicos tópicos também podem ser usados.

[0082] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em uma pomada adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais transportadores. Os transportadores para administração tópica

de compostos desta invenção incluem, porém, não estão limitados a, óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsionante e água. Alternativamente, as composições farmacologicamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais transportadores farmacologicamente aceitáveis. Os transportadores adequados incluem, porém, não estão limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de ésteres cetílicos, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[0083] Para uso oftálmico, as composições farmacologicamente aceitáveis podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril isotônica, com pH ajustado ou, preferivelmente, como soluções em solução salina estéril com pH isotônico, com ou sem um conservante, como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacologicamente aceitáveis podem ser formuladas em uma pomada, como vaselina.

[0084] As composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção também podem ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para realçar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes convencionais.

[0085] Mais preferivelmente, as composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção são formuladas para administração oral. Essas formulações podem ser administradas com ou sem alimentos. Em algumas modalidades, as composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção são administradas sem alimentos. Em outras modali-

dades, as composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção são administradas com alimentos.

[0086] A quantidade de compostos da presente invenção que podem ser combinados com os materiais transportadores para produzir uma composição em uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado, do modo particular de administração. Preferivelmente, as composições fornecidas devem ser formuladas de modo que uma dosagem entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente que recebe essas composições.

[0087] Também deve ser entendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e o diagnóstico do médico assistente e a gravidade da doença específica a ser tratada. A quantidade de um composto da presente invenção na composição também dependerá do composto particular na composição.

Usos de Compostos e Composições Farmacêuticamente Aceitáveis

[0088] A atividade de um composto utilizado nesta invenção como um inibidor de AHR pode ser avaliada *in vitro* ou *in vivo*. Uma avaliação *in vivo* da eficácia dos compostos da invenção pode ser feita usando um modelo animal de obesidade ou síndrome metabólica, por exemplo, um roedor ou modelo de primata. Os ensaios baseados em células podem ser realizados usando, por exemplo, uma linhagem celular isolada de um tecido que expressa AHR. Além disso, podem ser realizados ensaios bioquímicos ou baseados em mecanismo, por exemplo, ensaios de transcrição usando uma proteína purificada, Nor-

thern blot, RT-PCR, etc. Os ensaios *in vitro* incluem ensaios que determinam a morfologia celular, a expressão da proteína e/ou a citotoxicidade, a atividade inibidora da enzima e/ou as consequências funcionais subsequentes do tratamento das células com os compostos da invenção. Os ensaios *in vitro* alternativos quantificam a capacidade do inibidor de se ligar a proteínas ou moléculas de ácido nucleico dentro da célula. A ligação do inibidor pode ser medida por radiomarcagem do inibidor antes da ligação, isolando o complexo inibidor/molécula alvo e determinando a quantidade de radiomarcagem ligada. Alternativamente, a ligação do inibidor pode ser determinada executando um experimento de competição onde novos inibidores são incubados com proteínas purificadas ou ácidos nucleicos ligados a radioligantes conhecidos. As condições detalhadas para o ensaio de um composto utilizado nesta invenção como um inibidor de AHR são apresentadas nos Exemplos abaixo. Os ensaios acima mencionados são exemplificativos e não pretendem limitar o escopo da invenção. O especialista pode apreciar que podem ser feitas modificações em ensaios convencionais para desenvolver ensaios equivalentes que obtenham o mesmo resultado.

[0089] Quando aqui usado, os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, retardar o início ou inibir o progresso de uma doença ou distúrbio, ou um ou mais sintomas dos mesmos, como aqui descrito. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após o desenvolvimento de um ou mais sintomas. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início dos sintomas (por exemplo, à luz de uma história de sintomas e/ou à luz de fatores genéticos ou outros de suscetibilidade). O tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para prevenir

ou retardar sua recorrência.

[0090] Os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando qualquer quantidade e qualquer rotina de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um distúrbio ou condição metabólica, câncer, uma infecção bacteriana, uma infecção fúngica, uma infecção parasitária (por exemplo, malária), um distúrbio autoimune, um distúrbio neurodegenerativo ou neurológico, esquizofrenia, um distúrbio relacionado aos ossos, uma doença hepática ou um distúrbio cardíaco.

[0091] Em algumas modalidades, os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando qualquer quantidade e qualquer rotina de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença associada ao AHR.

[0092] A quantidade exata necessária irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, a gravidade da infecção, o agente particular, seu modo de administração e similares. Os compostos da invenção são formulados preferivelmente na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" quando aqui usada refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Será entendido, no entanto, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico assistente dentro do escopo do diagnóstico médico seguro. O nível de dose eficaz específico para qualquer paciente ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo o distúrbio a ser tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico utilizado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, rotina de ad-

ministração e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. O termo "paciente", quando aqui usado, significa um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um ser humano.

[0093] As composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas a humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como em pós, pomadas ou gotas), bucalmente, como um spray oral ou nasal, ou similares, dependendo da gravidade da infecção a ser tratada. Em certas modalidades, os compostos da invenção podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, do peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[0094] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, porém, não estão limitadas a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, azeite, rícino e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e suas misturas. Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agen-

tes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçantes, aromatizantes e agentes perfumantes.

[0095] As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, como ácido oleico, são usados na preparação de injetáveis.

[0096] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes de usar.

[0097] A fim de prolongar o efeito de um composto da presente invenção, muitas vezes é desejável retardar a absorção do composto por injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do composto depende, então, de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto administrada parenteralmente é conseguida por dissolução ou suspensão do composto em um

veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes microencapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de composto para polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação do composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito também são preparadas aprisionando o composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

[0098] As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando os compostos desta invenção com excipientes ou transportadores não irritantes adequados, como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos à temperatura ambiente, porém, líquidos à temperatura corporal e, portanto, derrete no reto ou na cavidade vaginal e libera o composto ativo.

[0099] As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador inerte farmacologicamente aceitável, como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) enchimentos ou extensores, como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose e acácia, c) umectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardo de solução, como parafina, f) aceleradores de absorção, como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes, tais como caulim e argila ben-

tonita, e i) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurilsulfato sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes tamponantes.

[00100] Composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando tais excipientes como lactose ou açúcar do leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem conter opcionalmente agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições de incorporação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes como lactose ou açúcar do leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[00101] Os compostos ativos também podem estar na forma microencapsulada com um ou mais excipientes, como observado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, como sacarose, lactose ou amido. Essas formas de dosagem também podem compreen-

der, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes dos diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes para comprimidos e outros auxiliares para comprimidos, tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes. Eles podem conter opcionalmente agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que liberta o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições de incorporação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00102] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou adesivos. O componente ativo é misturado em condições estéreis com um transportador farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme possa ser necessário. Formulações oftálmicas, gotas otológicas e colírios também estão contempladas como estando dentro do escopo desta invenção. Além disso, a presente invenção contempla o uso de adesivos transdérmicos, que têm a vantagem adicional de fornecer a administração controlada de um composto ao corpo. Essas formas de dosagem podem ser preparadas dissolvendo ou dispensando o composto no meio apropriado. Os realçadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto na pele. A taxa pode ser controlada fornecendo uma membrana de controle de taxa ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

Usos e Métodos de Tratamento

[00103] De acordo com uma modalidade, a invenção refere-se a um método de inibir o AHR em uma amostra biológica que compreende a

etapa de contato da referida amostra biológica com um composto desta invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto.

[00104] O termo "amostra biológica", quando aqui usado, inclui, sem limitação, culturas de células ou seus extratos; material biopsiado obtido de um mamífero ou seus extratos; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

[00105] A inibição de enzimas em uma amostra biológica é útil para uma variedade de fins que são conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos de tais fins incluem, porém, não estão limitados a ensaios biológicos, estudos de expressão gênica e identificação de alvo biológico.

[00106] Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método de inibir AHR em um paciente que compreende a etapa de administração ao referido paciente de um composto da presente invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto.

[00107] Os compostos fornecidos são inibidores de AHR e, portanto, úteis para o tratamento de um ou mais distúrbios associados à atividade de AHR. Assim, em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio mediado por AHR, compreendendo a etapa de administração a um paciente em necessidade de um composto da presente invenção, ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00108] Quando aqui usado, os termos distúrbios, doenças e/ou condições "mediadas por AHR", quando aqui usados, significam qualquer doença ou outra condição deletéria na qual AHR, ou um mutante do mesmo, são conhecidos por desempenharem um papel. Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao tratamento ou redução da gravidade de uma ou mais doenças nas quais AHR, ou seu mutante, são conhecidos por desempenharem um papel.

[00109] Os distúrbios mediados por AHR estão bem estabelecidos na técnica. O nexo entre AHR e distúrbios, doenças e/ou condições mediados por AHR, conforme recitado neste documento, está bem estabelecido nas técnicas relevantes. Por exemplo, veja: Uyttenhove *et al.*, "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase" *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, "AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE" *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), pages 801-814; Moon *et al.*, "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer" *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, "Activation of aril hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" *Int. J. Cancer* July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida *et al.*, "Activation of the aril hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer" *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), pages 287-295. Su *et al.*, "Prognostic value of nuclear translocation of aril hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" *Anticancer Res.* September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" *BMC Cell Biol.* April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin *et al.*, "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" *Toxicol Sci.* August 2010, vol. 116(2), pages 514-522; Head *et al.*, "The aril hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" *Biochem. Pharmacol.* February 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin *et al.*, "New insights into the role of the aril hydrocarbon receptor in the function of CD11c⁺ cells during respiratory viral infection" *Eur. J. Immunol.*

June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" *Front Immunol.* October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" *Trends in Immunology*, Vol.30, No.9.

[00110] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um ou mais distúrbios, doenças e/ou condições em que o distúrbio, doença ou condição é uma doença proliferativa, como câncer, um distúrbio inflamatório ou uma infecção viral.

[00111] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer ou outro distúrbio proliferativo, compreendendo a administração de um composto ou composição da presente invenção a um paciente com câncer ou outro distúrbio proliferativo. Em certas modalidades, o método de tratamento de câncer ou outro distúrbio proliferativo compreende a administração de compostos e composições da presente invenção a um mamífero. Em certas modalidades, o mamífero é um humano.

[00112] Quando aqui usado, os termos "inibição do câncer" e "inibição da proliferação das células cancerosas" referem-se à inibição do crescimento, divisão, maturação ou viabilidade das células cancerosas e/ou causando a morte das células cancerosas, individualmente ou em agregado com outras células cancerosas, por citotoxicidade, depleção de nutrientes ou a indução de apoptose.

[00113] Exemplos de tecidos contendo células cancerosas cuja proliferação é inibida pelos compostos e composições aqui descritos e contra os quais os métodos aqui descritos são úteis incluem, porém, não estão limitados a mama, próstata, cérebro, sangue, medula óssea, fígado, pâncreas, pele, rim, cólon, ovário, pulmão, testículo, pênis, tireoide, paratireoide, pituitária, timo, retina, úvea, conjuntiva, baço, cabeça, pescoço, traqueia, vesícula biliar, reto, glândula salivar, glândula

adrenal, garganta, esôfago, linfonodos, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, músculo, coração e estômago.

[00114] Em algumas modalidades, o câncer tratado por compostos ou composições da invenção é um melanoma, lipossarcoma, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, leucemia, câncer de rim, câncer de esôfago, câncer de cérebro, linfoma ou câncer de cólon. Em certas modalidades, o câncer é um linfoma de efusão primário (PEL).

[00115] Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de uma doença proliferativa selecionada de um tumor benigno ou maligno, carcinoma do cérebro, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina, colo do útero, testículo, trato geniturinário, esôfago, laringe, pele, osso ou tireoide, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma do cólon ou adenoma colorretal ou um tumor do pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidérmica, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmão de células não pequenas, linfomas, Hodgkins e Não Hodgkins, macroglobulinemia de Waldenström, um carcinoma mamário, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, um distúrbio direcionado por MYD88, DLBCL, ABC DLBCL, um distúrbio direcionado por IL-1, Latência do mieloma múltiplo indolente ou uma leucemia.

[00116] O câncer inclui, em algumas modalidades, sem limitação, leucemias (por exemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mo-

nocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crônica, leucemia mielocítica crônica, leucemia linfocítica crônica), policitemia vera, linfoma (por exemplo, doença de Hodgkin ou doença não Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiplo, doença de cadeia pesada e tumores sólidos, como sarcomas e carcinomas (por exemplo, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma de glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma de ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular, carcinoma de pulmão de células pequenas, carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, também conhecido como o glioblastoma), meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrossarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma e retinoblastoma).

[00117] Em algumas modalidades, o câncer é glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, também conhecido como glioblastoma), meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrossarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma ou retinoblastoma.

[00118] Em algumas modalidades, o câncer é neuroma acústico,

astrocitoma (por exemplo, Grau I - Astrocitoma Pilocítico, Grau II - Astrocitoma de Baixo Grau, Grau III - Astrocitoma Anaplásico ou Grau IV - Glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma do SNC, craniofaringioma, glioma do tronco cerebral, ependimoma, glioma misto, glioma do nervo ótico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastático, oligodendroglioma, tumores hipofisários, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) ou schwannoma. Em algumas modalidades, o câncer é um tipo mais comumente encontrado em crianças do que adultos, como glioma do tronco cerebral, craniofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma do nervo ótico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), ou tumor rabdoide. Em algumas modalidades, o paciente é um humano adulto. Em algumas modalidades, o paciente é uma criança ou paciente pediátrico.

[00119] O câncer inclui, em outra modalidade, sem limitação, mesotelioma, hepatobiliar (ducto hepático e biliar), câncer ósseo, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer de ovário, câncer de cólon, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, gastrointestinal (gástrico, colorretal e duodenal), câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do colo do útero, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença de Hodgkin, câncer de esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratireoide, câncer da glândula adrenal, sarcoma de tecido mole, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, câncer testicular, leucemia crônica ou aguda, leucemia mieloide crônica, linfomas linfocíticos, câncer de bexiga, câncer de rim ou ureter, carcinoma de células renais, carcinoma da pelve renal, linfoma não Hodgkins, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma hipofisário, câncer adrenocortical, câncer

de vesícula biliar, mieloma múltiplo, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma ou uma combinação de um ou mais dos cânceres anteriores.

[00120] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir de carcinoma hepatocelular, câncer de ovário, câncer epitelial de ovário ou câncer de trompa de Falópio; cistadenocarcinoma seroso papilar ou carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); câncer de próstata; câncer de testículo; câncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tecido mole e ósseo; rabdomiossarcoma; osteossarcoma; condrossarcoma; sarcoma de Ewing; câncer anaplásico da tireoide; adenoma adrenocortical; câncer de pâncreas; carcinoma ductal pancreático ou adenocarcinoma pancreático; câncer gastrointestinal/estômago (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (SCCHN); câncer de glândula salivar; glioma ou câncer cerebral; tumores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenstrom; ou meduloblastoma.

[00121] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado dentre carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, câncer de cólon, câncer retal, câncer de ovário, câncer epitelial de ovário, câncer de trompa de Falópio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tecidos moles e ósseo, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, câncer anaplásico de tireoide, adenoma adrenocortical, câncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST), macroglobulinemias de Waldenstrom, ou meduloblastoma.

[00122] Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido, como um sarcoma, carcinoma ou linfoma. Os tumores sólidos geralmen-

te compreendem uma massa anormal de tecido que normalmente não inclui cistos ou áreas líquidas. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir de carcinoma de células renais ou câncer renal; carcinoma hepatocelular (HCC) ou hepatoblastoma, ou câncer de fígado; melanoma; câncer de mama; carcinoma colorretal ou câncer colorretal; câncer de cólon; câncer retal; câncer anal; câncer de pulmão, tal como câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ou câncer de pulmão de células pequenas (SCLC); câncer de ovário, câncer epitelial de ovário, carcinoma de ovário ou câncer de trompa de Falópio; cistadenocarcinoma seroso papilar ou carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); câncer de próstata; câncer de testículo; câncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tecido mole e ósseo; rabdomiossarcoma; osteossarcoma; condrossarcoma; sarcoma de Ewing; câncer anaplásico da tireoide; carcinoma adrenocortical; câncer de pâncreas; carcinoma ductal pancreático ou adenocarcinoma pancreático; câncer gastrointestinal/estômago (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (SCCHN); câncer de glândula salivar; glioma ou câncer cerebral; tumores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenstrom; ou meduloblastoma.

[00123] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir de carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, carcinoma colorretal, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer retal, câncer anal, câncer de ovário, câncer epitelial de ovário, carcinoma ovariano, câncer de trompa de Falópio, cistadenocarcinoma papilar seroso, carcinoma papilar seroso uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, tecido mole e sarcoma sinovial ósseo, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, condrossarcoma, câncer de tireoide anaplásico, carcinoma adrenocortical, câncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, câncer de cérebro, tu-

mores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenstrom ou meduloblastoma.

[00124] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado dentre carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, câncer de cólon, câncer retal, câncer de ovário, câncer epitelial de ovário, carcinoma de ovário, câncer de trompa de Falópio, cistadenocarcinoma papilar seroso, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tecido mole e ósseo, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, câncer anaplásico de tireoide, carcinoma adrenocortical, câncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST) macroglobulinemias de Waldenstrom, ou meduloblastoma.

[00125] Em algumas modalidades, o câncer é carcinoma hepatocelular (HCC). Em algumas modalidades, o câncer é hepatoblastoma. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de cólon. Em algumas modalidades, o câncer é câncer retal. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de ovário ou carcinoma ovariano. Em algumas modalidades, o câncer é câncer epitelial ovariano. Em algumas modalidades, o câncer é câncer das trompas de Falópio. Em algumas modalidades, o câncer é cistadenocarcinoma seroso papilar. Em algumas modalidades, o câncer é carcinoma papilar seroso uterino (UPSC). Em algumas modalidades, o câncer é hepatocolangiocarcinoma. Em algumas modalidades, o câncer é sarcoma sinovial de tecido mole e ósseo. Em algumas modalidades, o câncer é rabdomiossarcoma. Em algumas modalidades, o câncer é osteossarcoma. Em algumas modalidades, o câncer é câncer anaplásico da tireoide. Em algumas modalidades, o câncer é carcinoma adrenocortical. Em algumas modalidades, o câncer é câncer pancreático ou carcinoma ductal pancreático.

Em algumas modalidades, o câncer é adenocarcinoma pancreático. Em algumas modalidades, o câncer é glioma. Em algumas modalidades, o câncer são tumores malignos da bainha do nervo periférico associados à neurofibromatose-1 (MPNST). Em algumas modalidades, o câncer é MPNST associado à neurofibromatose-1. Em algumas modalidades, o câncer é macroglobulinemia de Waldenstrom. Em algumas modalidades, o câncer é meduloblastoma.

[00126] Em algumas modalidades, o câncer é Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Carcinoma Adrenocortical, Câncer Anal, Câncer de Apêndice, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico, Carcinoma Basocelular, Câncer de Ducto Biliar, Câncer de Bexiga, Câncer Ósseo, Tumor Cerebral, Astrocitoma, Tumor Cerebral e da Medula Espinhal, Glioma de Tronco Cerebral, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico do Sistema Nervoso Central, Tumores Embrionários do Sistema Nervoso Central, Câncer de Mama, Tumores Brônquicos, Linfoma de Burkitt, Tumor Carcinoide, Carcinoma de Síndrome Primária Desconhecida, Câncer do Sistema Nervoso Central, Câncer Cervical, Câncer Infantil, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crônica (CLL), Leucemia Mieloide Crônica (CML), Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos, Câncer de Cólon, Câncer Colorretal, Craniofaringioma, Linfoma Cutâneo de Células T, Carcinoma Ductal In Situ (DCIS), Tumores Embrionários, Câncer Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Câncer Esofágico, Estesioneuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumor Extracraniano de Células Germinativas, Tumor Extragonadal de Células Germinativas, Câncer de Ducto Biliar Extra-hepático, Câncer Ocular, Histiocitoma Fibroso de Osso, Câncer de Vesícula Biliar, Câncer Gástrico, Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST), Tumor de Células Germinativas, Tumor de Células Germinativas Ovarianas, Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Células Pilosas, Câncer de Cabeça e Pes-

coço, Câncer de Coração, Câncer Hepatocelular, Histiocitose, Câncer de Células de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Câncer Hipofaríngeo, Melanoma Intraocular, Tumores de Células de Ilhota, Sarcoma de Kaposi, Câncer Renal, Histiocitose de Células de Langerhans, Câncer de Laringe, Leucemia, Câncer de Lábio e Cavidade Oral (LCIS), Câncer de Pulmão, Linfoma, Linfoma Relacionado à AIDS, Linfoma Relacionado à AIDS, Macroglobulinemia, Câncer de Mama Masculino, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma, Carcinoma de Células Merkel, Mesotelioma Maligno, Câncer Metastático do Pescoço Escamoso com Oculito Primário, Carcinoma de Trato da Linha Média Envolvendo o Gene NUT, Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla, Neoplasma de Mieloma Múltiplo/Células Plasmáticas, Micose Fungoide, Síndrome Mielodisplásica, Neoplasma Mielodisplásico/Mieloproliferativo, Leucemia Mielógena Crônica (CML), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Mieloma, Mieloma múltiplo, Distúrbio Mieloproliferativo Crônico, Câncer de Cavidade Nasal, Câncer de Seio Paranasal, Câncer de Nasofaringe, Neuroblastoma, Linfoma Não-Hodgkin, Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, Câncer Oral, Câncer de Cavidade Oral, Câncer de Lábio, Câncer Orofaríngeo, Osteossarcoma, Câncer de Ovário, Câncer Pancreático, Papilomatose, Paraganglioma, Câncer de Seio Paranasal, Câncer de Cavidade Nasal, Câncer de Paratireoide, Câncer de Pênis, Câncer de Faringe, Feocromocitoma, Tumores do Parênquima Pineal de Diferenciação Intermediária, Pineoblastoma, Tumor Hipofisário, Neoplasia de Células Plasmáticas, Blastoma Pleuropulmonar, Câncer de Mama, Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário (CNS), Câncer de Próstata, Câncer Retal, Câncer de Células Renais, Carcinoma de Células Renais de Células Claras, Câncer de Pelve Renal, Câncer de Ureter, Câncer de Células de Transição, Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, Câncer de Glândula Salivar, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Câncer de Pele, Câncer de Pulmão de Células Pe-

quenas, Câncer de Intestino Delgado, Sarcoma de Tecido Mole, Carcinoma de Células Escamosas, Câncer de Pescoço Escamoso com Oculto Primário, Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (HNSCC), Câncer de Estômago, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriais, Linfoma de Células T, Câncer Testicular, Câncer de Garganta, Timoma, Carcinoma Tímico, Câncer de Tireoide, Câncer de Células de Transição da Pelve Renal e Ureter, Câncer de Mama Triplo Negativo (TNBC), Tumor Trofoblástico Gestacional, Câncer Primário Desconhecido, Incomum da Infância, Câncer Uretral, Câncer Uterino, Sarcoma Uterino, Macroglobulinemia DE Waldenstrom ou Tumor de Wilm.

[00127] Os compostos de acordo com a invenção são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias, resultando, por exemplo, na redução de danos nos tecidos, inflamação das vias respiratórias, hiper-reatividade brônquica, remodelação ou progressão da doença. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese, incluindo asma intrínseca (não alérgica) e asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma brônquica, asma induzida por exercícios, asma ocupacional e asma induzida após infecção bacteriana. O tratamento da asma também deve ser entendido como englobando o tratamento de indivíduos, por exemplo, com menos de 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de sibilância e diagnosticados ou diagnosticáveis como "bebês com sibilância", uma categoria de pacientes estabelecida de grande preocupação médica e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou em fase inicial.

[00128] A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada pela redução da frequência ou gravidade do ataque sintomático, por exemplo, de crise aguda de asmático ou broncoconstritor, melhora

da função pulmonar ou melhora da hiper-reatividade das vias aéreas. Pode ainda ser evidenciado pela necessidade reduzida de outra terapia sintomática, como terapia para ou destinada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, antiinflamatório ou broncodilatador. O benefício profilático na asma pode, em particular, ser aparente em indivíduos propensos a "depressão matinal". "Imersão matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 da manhã, isto é, em um momento normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

[00129] Os compostos da presente invenção podem ser usados para outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável e incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória aguda/do adulto (ARDS), obstrução pulmonar crônica, doença das vias respiratórias ou pulmonar (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispneia associada a ela, enfisema, bem como exacerbação da hiper-reatividade das vias respiratórias resultante de outra terapia medicamentosa, em particular outra terapia com fármacos inalados. A invenção também é aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese, incluindo, mas não se limitando a, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou ftinoide. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

[00130] No que diz respeito à sua atividade anti-inflamatória, em particular em relação à inibição da ativação de eosinófilos, os compostos da invenção também são úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófilos, por exemplo, eosinofilia, em particular distúrbios das vias respiratórias relacionados com eosinófilos (por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida dos tecidos pulmonares), incluindo hipereosinofilia, uma vez que afeta as vias respiratórias e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados com os eosinófilos das vias respiratórias consequentes ou concomitantes à síndrome, pneumonia eosinofílica, infestação parasitária (em particular metazoário) (incluindo eosinofilia tropical), aspergilose broncopulmonar, poliarterite nodosa (incluindo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico e distúrbios relacionados com os eosinófilos que afetam as vias aéreas ocasionadas pela reação medicamentosa.

[00131] Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiite de hipersensibilidade, urticária, penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso, lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásico, epidermólise bolhosa adquirida, acne vulgar e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

[00132] Os compostos da invenção também podem ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, como doenças ou condições com um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho, como alergia ocular, conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite primaveril, doenças que afetam o nariz, incluindo rinite alérgica e doença inflamatória em que as reações autoimunes estão implicadas ou tendo um componente autoimune ou etiologia, incluindo distúrbios hematológicos autoimunes (por exemplo,

anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia eritrocitária pura e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, policondrite, esclerodermia, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite crônica ativa, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, espru idiopático, doença inflamatória intestinal autoimune (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), síndrome do intestino irritável, doença celíaca, periodontite, doença da membrana hialina, doença renal, doença glomerular, doença hepática alcoólica, esclerose múltipla, oftalmopatia endócrina, doença de Graves, sarcoidose, alveolite, pneumonite de hipersensibilidade crônica, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), síndrome de Sjogren, ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite primaveril, fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil sistêmica, síndrome periódica associada à criopirina, nefrite, vasculite, diverticulite, cistite intersticial, glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de alteração minal), doença granulomatosa crônica, endometriose, doença renal por leptospirose, glaucoma, doença retinal, envelhecimento, dor de cabeça, dor, síndrome de dor regional complexa, hipertrofia cardíaca, perda muscular, distúrbios catabólicos, obesidade, retardo do crescimento fetal, hipercolesterolemia, doença cardíaca, insuficiência cardíaca crônica, mesotelioma, displasia ecodérmica anidrótica, doença de Behçet, incontinência pigmentar, doença de Paget, pancreatite, síndrome da febre periódica hereditária, asma (alérgica e não alérgica, leve, moderado, grave, bronquítica e induzida por exercício), lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, sinusite nasal, alergia ocular, doenças induzidas por sílica, COPD (redução de danos, inflamação das vias aéreas, hiperreatividade bronquial, remodelação ou progressão da doença), doença pulmonar, fibrose cística, lesão pulmonar in-

duzida por ácido, hipertensão pulmonar, polineuropatia, catarata, inflamação muscular em conjunto com esclerose sistêmica, dermatomiosite, polimiosite, miosite de corpos de inclusão, miastenia grave, tireoidite, doença de Addison, líquen plano, diabetes Tipo 1 ou Diabetes Tipo 2.

[00133] Em algumas modalidades, a doença inflamatória que pode ser tratada de acordo com os métodos desta invenção é selecionada dentre gota aguda e crônica, artrite gotosa crônica, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, artrite idiopática juvenil sistêmica (SJIA), Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS) ou osteoartrite.

[00134] Em algumas modalidades, a doença inflamatória que pode ser tratada de acordo com os métodos desta invenção é selecionada a partir de uma doença mediada por TH17. Em algumas modalidades, a doença mediada por TH17 é selecionada dentre lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino incluindo Crohn ou colite ulcerativa.

[00135] Em algumas modalidades, a doença inflamatória que pode ser tratada de acordo com os métodos desta invenção é selecionada a partir de distúrbios alérgicos da síndrome de Sjogren, osteoartrite. Condições oculares, como alergia ocular, conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite primaveril, doenças que afetam o nariz, incluindo rinite alérgica.

[00136] Em algumas modalidades, a doença inflamatória que pode ser tratada de acordo com os métodos desta invenção é selecionada dentre dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angite de hipersensibilidade, urticária, penfigoide bolhoso, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásico, epidermólise bolhosa adquirida e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

[00137] Em certas modalidades, um composto fornecido é útil para o tratamento de uma infecção, doença ou condição viral. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença viral selecionada a partir de doenças retrovirais, tais como, HIV-1, HIV-2, vírus da leucemia de células T humanas-I (HTLV-I), HTLV-II, HTLV -III, vírus da imunodeficiência símia (SIV), vírus associado à linfadenopatia (LAV-2), vírus linfotrófico T símio-I (STLV-I), STLV-II, STLV-III, vírus B linfotrófico símio (SBL), Vírus da leucemia do macaco gibão (GALV), vírus da leucemia bovina (BLV), vírus da anemia infecciosa equina (EIAV), vírus da leucemia felina (FELV), vírus da leucemia murina (MuLV), vírus da leucose aviária (ALV); outras infecções por vírus, como hepadnaviridae (Hepatite B); herpesviridae (Herpes simples I, Herpes simples II, Varicella-Zoster, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus); parvoviridae (parvovírus humano B-19); papovaviridae (vírus do papiloma humano tipos 1 a 60, vírus JC e BK); vírus da varíola (varíola maior, varíola menor, vacínia, varíola do macaco, varíola bovina, paravacínia ou vírus do nódulo de ordenha, parapox ou vírus ORF, molusco contagioso) e cânceres, linfomas e outras leucemias.

Terapias de combinação

[00138] Dependendo da condição particular, ou doença a ser tratada, agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar essa condição, podem ser administrados em combinação com compostos e composições desta invenção. Quando aqui usados, os agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença ou condição específica, são conhecidos como "apropriados para a doença ou condição a ser tratada".

[00139] Em certas modalidades, um composto fornecido, ou uma composição do mesmo, é administrado em combinação com outro agente anticâncer, citotoxina ou quimioterápico, a um paciente em ne-

cessidade do mesmo.

[00140] Em certas modalidades, os agentes anticâncer ou quimioterápicos usados em combinação com compostos ou composições da invenção incluem, mas não estão limitados a metformina, phenformina, buformina, imatinibe, nilotinibe, gefitinibe, sunitinibe, carfilzomibe, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucila, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracila, gencitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etoposídeo, teniposídeo, tafluposídeo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, ansacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalano, bussulfano, capecitabina, pemetrexede, epotilonas, Ácido 13-cis-Retinoico, 2-CdA, 2-Clorodesoxiadenosina, 5-Azacidina, 5-Fluorouracila, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxano, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleuquina, Alentuzumabe, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, Ácido Totalmente Transretinoico, Alfa Interferon, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinossilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido Arsênico, Arzerra™, Asparaginase, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumabe, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomibe, Bussulfano, Busulfex®, C225, Leucovorina Cálcica, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatina, Carmustina, Wafer de Carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidina®, Cetuximabe, Clorambucila, Fator de Citrovorium, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytosan®, Dacarbazina, Dacogen, Dactino-

micina, Darbepoetina Alfa, Dasatinibe, Daunomicina, Cloridrato de Daunorrubicina, Daunorrubicina Lipossômica, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileuquina, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Acetato de Dexametasona, Fosfato de Dexametasona Sódica, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicina, Doxorubicina Lipossômica, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicina, Epoetina Alfa, Erbitux, Erlotinibe, L-asparaginase de Erwinia, Estramustina, Etiol, Etopophos®, Etoposídeo, Fosfato de Etoposídeo, Eulexin®, Everolimo, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracila, Fluorouracila (creme), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folínico, FUDR®, Fulvestrante, G-CSF, Gefitinibe, Gencitabina, Gentuzumabe, ozogamicina, Gemzar, Gleevec™, Wafer de Gliadel®, GM-CSF, Goserrelina, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetato®, Hidrocortisona, Fosfato de Hidrocortisona Sódica, Succinato de Hidrocortisona Sódica, Fosfato de Hidrocortona, Hidroxiureia, Ibritumomabe, Ibritumomabe, Tiuxetano, Idamycin®, Idarrubicin Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de imatinibe, Carboxamida de Imidazol, Interferon alfa, Interferon Alfa-2b (Conjugado de PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intron A® (interferon alfa-2b), Iressa®, Irinotecano, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinibe, L-asparaginase, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, Leukine™, Leuprolida, Leurocristina, Leustatin™, Ara-C Lipossômico, Liquid Pred®, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolissina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Cloridrato de Mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Acetato

de Megestrol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato Sódico, Metilprednisolona, Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, Mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, Nilotinibe, Nilutamida, Nipent®, Mostarda de Nitrogênio, Novaldex®, Novantrone®, Nplato, Octreotide, Acetato de octreotida, Ofatumumabe, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvekina, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatina, Paclitaxel, Paclitaxel ligado à Proteína, Pamidronato, Panitumumabe, Panretin®, Paraplatin®, Pazopanibe, Pediapred®, Interferon de PEG, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginase, PEMETREXED, Pentostatina, Mostarda de Fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbazona, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprospan 20 com Implante de Carmustina, Purinethol®, Raloxifeno, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximabe, Roferon-A® (Interferon Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Cloridrato de rubidomicina, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenibe, SPRYCEL™, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinibe, Sutent®, Tamoxifeno, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Tensirolimo, Teniposídeo, TESPA, Thalidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Tioguanine Tabloid®, Tiofosfoamida, Thioplex®, Tiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecano, Toremifeno, Torisel®, Tositumomabe, Trastuzumabe, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, Vimblastina, Sulfato de Vimblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Tartarato de vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostate, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido zoledrônico, Zolinza, Zometa®, ou combinações de qualquer um

dos itens acima.

[00141] Em certas modalidades, um agente imuno-oncológico pode ser administrado com um composto como aqui descrito para o tratamento de um distúrbio proliferativo como aqui descrito. Quando aqui usado, o termo "um agente imuno-oncológico" refere-se a um agente que é eficaz para realçar, estimular e/ou regular para cima as respostas imunes em um indivíduo. Em algumas modalidades, a administração de um agente imuno-oncológico com um composto aqui descrito tem um efeito sinérgico no tratamento do câncer.

[00142] Em algumas modalidades, um composto como aqui descrito é administrado sequencialmente antes da administração de um agente imuno-oncológico. Em algumas modalidades, um composto conforme aqui descrito é administrado simultaneamente com um agente imuno-oncológico. Em algumas modalidades, um composto como aqui descrito é administrado sequencialmente após a administração de um agente imuno-oncológico.

[00143] Em algumas modalidades, um composto como aqui descrito pode ser coformulado com um agente imuno-oncológico.

[00144] Um agente imuno-oncológico pode ser, por exemplo, um fármaco de molécula pequena, um anticorpo ou uma molécula biológica ou pequena. Exemplos de agentes biológicos imuno-oncológicos incluem, mas não estão limitados a, vacinas contra o câncer, anticorpos e citocinas. Em algumas modalidades, um anticorpo é um anticorpo monoclonal. Em algumas modalidades, um anticorpo monoclonal é humanizado ou humano.

[00145] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é (i) um agonista de um receptor estimulador (incluindo um coestimulador) ou (ii) um antagonista de um sinal inibidor (incluindo um coinibidor) nas células T, ambos resultam na amplificação de respostas de células T específicas do antígeno.

[00146] Algumas das moléculas estimuladoras e inibidoras são membros da superfamília de imunoglobulina (IgSF). Uma família importante de ligantes ligados à membrana que se ligam a receptores coestimuladores ou coinibidores é a família B7, que inclui B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) e B7-H6. Outra família de ligantes ligados à membrana que se ligam a receptores coestimuladores ou coinibidores é a família de TNF de moléculas que se ligam a membros da família de receptores de TNF cognatos, que inclui CD40 e CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotóxina α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, Linfotóxina α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00147] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é uma citocina que inibe a ativação de células T (por exemplo, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF e outras citocinas imunossupressoras) ou uma citocina que estimula a ativação de células T, para estimular uma resposta imunológica.

[00148] Em algumas modalidades, uma combinação de um composto, conforme aqui descrito, e um agente imuno-oncológico pode estimular respostas de células T. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é: (i) um antagonista de uma proteína que inibe a ativação de células T (por exemplo, inibidores de ponto de checagem imunológico), como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 e TIM-4; ou (ii) um agonista de uma proteína que estimula a ativação de células T,

como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 e CD28H.

[00149] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é um antagonista de receptores inibidores em células NK ou um agonista de receptores ativadores em células NK. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de KIR, como lirilumabe.

[00150] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é um agente que inibe ou esgota macrófagos ou monócitos, incluindo, mas não se limitando a antagonistas de CSF-1R, tais como anticorpos antagonistas de CSF-1R, incluindo RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) ou FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00151] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é selecionado a partir de agentes agonísticos que ligam receptores co-estimuladores positivos, agentes de bloqueio que atenuam a sinalização através de receptores inibidores, antagonistas e um ou mais agentes que aumentam sistemicamente a frequência de células T antitumorais, agentes que superam vias imunossupressoras distintas dentro do microambiente tumoral (por exemplo, bloqueiam o envolvimento do receptor inibidor (por exemplo, interações PD-L1/PD-1), esgotam ou inibem Tregs (por exemplo, usando um anticorpo monoclonal anti-CD25 (por exemplo, daclizumabe) ou por esgotamento de grânulos anti-CD25 *ex vivo*), inibir enzimas metabólicas, como IDO, ou reverter/prevenir a energia ou exaustão das células T) e agentes que desencadeiam a ativação imune inata e/ou inflamação em sítios de tumor.

[00152] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é um antagonista de CTLA-4. Em algumas modalidades, um antagonista

de CTLA-4 é um anticorpo antagonista de CTLA-4. Em algumas modalidades, um anticorpo antagonista de CTLA-4 é YERVOY (ipilimumabe) ou tremelimumabe.

[00153] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é um antagonista de PD-1. Em algumas modalidades, um antagonista de PD-1 é administrado por infusão. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um anticorpo ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a um receptor de morte programada-1 (PD-1) e inibe a atividade de PD-1. Em algumas modalidades, um antagonista de PD-1 é um anticorpo de PD-1 antagonista. Em algumas modalidades, um anticorpo de PD-1 antagonista é OPDIVO (nivolumabe), KEYTRUDA (pembrolizumabe) ou MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico pode ser pidilizumabe (CT-011). Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é uma proteína recombinante composta do domínio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fundido à porção Fc de IgG1, chamada AMP-224.

[00154] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de PD-L1. Em algumas modalidades, um antagonista de PD-L1 é um anticorpo de PD-L1 antagonista. Em algumas modalidades, um anticorpo de PD-L1 é MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) e MSB0010718C (WO2013/79174).

[00155] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de LAG-3. Em algumas modalidades, um antagonista de LAG-3 é um anticorpo antagonista de LAG-3. Em algumas modalidades, um anticorpo LAG3 é BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) ou IMP-731 ou IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00156] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é

um agonista de CD137 (4-1BB). Em algumas modalidades, um agonista CD137 (4-1BB) é um anticorpo CD137 agonístico. Em algumas modalidades, um anticorpo CD137 é urelumabe ou PF-05082566 (WO12/32433).

[00157] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agonista de GITR. Em algumas modalidades, um agonista de GITR é um anticorpo GITR agonístico. Em algumas modalidades, um anticorpo GITR é BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) ou MK-4166 (WO11/028683).

[00158] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de IDO. Em algumas modalidades, um antagonista de IDO INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximode ou NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00159] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agonista de OX40. Em algumas modalidades, um agonista de OX40 é um anticorpo OX40 agonístico. Em algumas modalidades, um anticorpo OX40 é MEDI-6383 ou MEDI-6469.

[00160] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de OX40L. Em algumas modalidades, um antagonista de OX40L é um anticorpo OX40 antagonista. Em algumas modalidades, um antagonista de OX40L é RG-7888 (WO06/029879).

[00161] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agonista de CD40. Em algumas modalidades, um agonista de CD40 é um anticorpo CD40 agonístico. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um antagonista de CD40. Em algumas modalidades, um antagonista de CD40 é um anticorpo CD40 antagonista. Em algumas modalidades, um anticorpo CD40 é lucatumumabe ou dacetuzumabe.

[00162] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é

um agonista de CD27. Em algumas modalidades, um agonista de CD27 é um anticorpo CD27 agonístico. Em algumas modalidades, um anticorpo CD27 é varlilumabe.

[00163] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é MGA271 (para B7H3) (WO11/109400).

[00164] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é abagovomabe, adecatumumabe, afutuzumabe, alentuzumabe, anatumomabe mafenatox, apolizumabe, atezolimabe, avelumabe, blinatumomabe, BMS-936559, catumaxomabe, durvalumabe, epacadostate, epratuzumabe, indoximode, inotuzumabe ozogamicina, intelumumabe, ipilimumabe, isatuximabe, lambrolizumabe, MED14736, MPDL3280A, nivolumabe, obinutuzumabe, ocaratuzumabe, ofatumumabe, olatatumabe, pembrolizumabe, pidilizumabe, rituximabe, ticilimumabe, samalizumabe ou tremelimumabe.

[00165] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agente imunoestimulador. Por exemplo, os anticorpos que bloqueiam o eixo inibidor de PD-1 e PD-L1 podem desencadear células T reativas ao tumor ativadas e foram mostrados em ensaios clínicos para induzir respostas antitumorais duráveis em um número crescente de histologias de tumor, incluindo alguns tipos de tumor que convencionalmente não foram considerados sensíveis à imunoterapia. Veja, por exemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. O anticorpo anti-PD-1 nivolumabe (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, também conhecido como ONO-4538, MDX1106 e BMS-936558), mostrou potencial para melhorar a sobrevida geral em pacientes com RCC que apresentaram progressão da doença durante ou após a terapia antiangiogênica anterior.

[00166] Em algumas modalidades, a terapêutica imunomoduladora induz especificamente a apoptose de células tumorais. As terapêuticas imunomoduladoras aprovadas que podem ser utilizadas na presente

invenção incluem pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

[00167] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é uma vacina contra o câncer. Em algumas modalidades, a vacina contra o câncer é selecionada a partir de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que foi aprovado para o tratamento de câncer de próstata assintomático ou minimamente sintomático metastático resistente ao castrado (refratário a hormônios); e talimogene laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conhecido como T-VEC), uma terapia viral oncolítica geneticamente modificada aprovada para o tratamento de lesões cutâneas, subcutâneas e nodais irresssecáveis em melanoma. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é selecionado a partir de uma terapia viral oncolítica, como pexastimogene devacirepvec (PexaVec/JX-594, Silla-Jen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), um vírus da vacínia deficiente em timidina cinase- (TK-), desenvolvido para expressar GM-CSF, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) e melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), uma variante do vírus órfão entérico respiratório (reovírus) que não se replica em células que não são ativadas por RAS, em vários cânceres, incluindo câncer colorretal (NCT01622543); câncer de próstata (NCT01619813); câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); e câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conhecido como ColoAd1), um adenovírus modificado para expressar uma CD80 de tamanho natural e um fragmento de anticorpo específico para a proteína CD3 do receptor de células T, no câncer de ovário (NCT02028117); tumores metastáticos ou epiteliais avançados, tais como em câncer colorretal, câncer de bexiga, carcinoma de células escamosas de ca-

beça e pescoço e câncer de glândula salivar (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), um adenovírus modificado para expressar GM-CSF, em melanoma (NCT03003676); e doença peritoneal, câncer colorretal ou câncer de ovário (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux Gmb H), os vírus da vacínia modificados para expressar beta-galactosidase (beta-gal)/beta-glicoronidase ou beta-gal/simportador de iodeto de sódio humano (hNIS), respectivamente, foram estudado em carcinomatose peritoneal (NCT01443260); câncer das trompas de Falópio, câncer do ovário (NCT 02759588); ou CG0070 (Cold Genesys), um adenovírus modificado para expressar GM-CSF, no câncer de bexiga (NCT02365818).

[00168] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é selecionado a partir de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), um vírus da vacínia deficiente em fator de crescimento de vacínia e TK modificada para expressar citosina desaminase, que é capaz de converter o pró-fármaco 5-fluorocitosina para o fármaco citotóxico 5-fluorouracila; TG01 e TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de imunoterapia à base de peptídeos direcionados para mutações RAS de difícil tratamento; e TILT-123 (TILT Biotherapeutics), um adenovírus modificado designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; e VSV-GP (ViraTherapeutics) um vírus de estomatite vesicular (VSV) modificado para expressar a glicoproteína (GP) do vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), que pode ser adicionalmente modificado para expressar antígenos modificados para aumentar uma resposta de células T CD8⁺ específicas de antígeno.

[00169] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é uma célula T modificada para expressar um receptor de antígeno quimérico, ou CAR. As células T modificadas para expressar tal receptor de antígeno quimérico são referidas como células CAR-T.

[00170] CARs foram construídos que consistem em domínios de

ligação, que podem ser derivados de ligantes naturais, fragmentos variáveis de cadeia única (scFv) derivados de anticorpos monoclonais específicos para antígenos de superfície celular, fundidos a endodomínios que são a extremidade funcional do Receptor de células T (TCR), como o domínio de sinalização CD3-zeta dos TCRs, que é capaz de gerar um sinal de ativação em linfócitos T. Após a ligação ao antígeno, tais CARs se ligam às vias de sinalização endógena na célula efetora e geram sinais de ativação semelhantes aos iniciados pelo complexo TCR.

[00171] Por exemplo, em algumas modalidades, a célula CAR-T é uma das descritas na Patente Norte-americana 8.906.682 (junho; incorporada neste documento por referência em sua totalidade), que descreve células CAR-T modificadas para compreender um domínio extracelular com um domínio de ligação ao antígeno (como um domínio que se liga a CD19), fundido a um domínio de sinalização intracelular da cadeia zeta do complexo receptor de antígeno de células T (como CD3 zeta). Quando expresso na célula T, o CAR é capaz de redirecionar o reconhecimento do antígeno com base na especificidade de ligação ao antígeno. No caso do CD19, o antígeno é expresso em células B malignas. Mais de 200 ensaios clínicos estão em andamento empregando CAR-T em uma ampla gama de indicações. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

[00172] Em algumas modalidades, um agente imunoestimulador é um ativador do receptor órfão relacionado ao receptor de ácido retinóico γ (ROR γ t). ROR γ t é um fator de transcrição com papéis-chave na diferenciação e manutenção de subconjuntos efetores Tipo 17 de células T CD4⁺ (Th17) e CD8⁺ (Tc17), bem como na diferenciação de subpopulações de células imunes inatas que expressam IL-17, como células NK. Em algumas modalidades, um ativador de ROR γ t é LYC-

55716 (Lycera), que atualmente está sendo avaliado em ensaios clínicos para o tratamento de tumores sólidos (NCT02929862).

[00173] Em algumas modalidades, um agente imunoestimulador é um agonista ou ativador de um receptor toll-like (TLR). Ativadores adequados de TLRs incluem um agonista ou ativador de TLR9, como SD-101 (Dynavax). SD-101 é um CpG imunoestimulador que está sendo estudado para linfomas de células B, foliculares e outros (NCT02254772). Agonistas ou ativadores de TLR8 que podem ser usados na presente invenção incluem motolimode (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que está sendo estudado para câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (NCT02124850) e câncer de ovário (NCT02431559).

[00174] Outros agentes imuno-oncológicos que podem ser usados na presente invenção incluem urelumabe (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), um anticorpo monoclonal anti-CD137; varlilumabe (CDX-1127, Celldex Therapeutics), um anticorpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), um anticorpo monoclonal anti-OX40; lirilumabe (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), um anticorpo monoclonal anti-KIR; monalizumabe (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) um anticorpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximabe (GS-5745, Gilead Sciences), um anticorpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), um anticorpo monoclonal anti-GITR.

[00175] Em algumas modalidades, um agente imunoestimulador é selecionado a partir de elotuzumabe, mifamurtida, um agonista ou ativador de um receptor toll-like e um ativador de ROR γ t.

[00176] Em algumas modalidades, um agente imunoestimulador é a interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). rhIL-15 foi testada na clínica como uma terapia para melanoma e carcinoma de células renais (NCT01021059 e NCT01369888) e leucemias (NCT02689453). Em algumas modalidades, um agente imunoestimulador é a interleuci-

na 12 humana recombinante (rhIL-12). Em algumas modalidades, um imunoterapêutico à base de IL-15 é IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), um complexo de fusão composto por uma forma sintética de IL-15 endógena complexada com a cadeia alfa do receptor de proteína IL-15 de ligação a IL-15 solúvel (IL15: sIL-15RA), que foi testado em ensaios clínicos de Fase 1 para melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (NCT02452268). Em algumas modalidades, uma interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) é NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 ou NCT02542124.

[00177] Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é selecionado daqueles descritos em Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," *Cancer Therapy* **2015**, Vol. 14, páginas 603-622, cujo conteúdo é incorporado neste documento pela referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é selecionado a partir dos exemplos descritos na Tabela 1 de Jerry L. Adams ET. AL. Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é uma pequena molécula direcionada a um alvo de imuno-oncologia selecionado daqueles listados na Tabela 2 de Jerry L. Adams ET. AL. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agente de molécula pequena selecionado daqueles listados na Tabela 2 de Jerry L. Adams ET. AL.

[00178] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é selecionado a partir dos agentes de imuno-oncologia de molécula pequena descritos em Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, Vol. 28, páginas 319-329, cujo conteúdo é incorporado neste documento pela referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um agente direcionado às vias

conforme descrito em Peter L. Toogood.

[00179] Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é selecionado daqueles descritos em Sandra L. Ross *et al.*, "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing ", PLoS ONE 12 (8): e0183390, cujo conteúdo é incorporado neste documento por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é um construto de anticorpo engajador de células T biespecífico (BiTE®). Em algumas modalidades, um construto de anticorpo biespecífico de células T (BiTE®) é um construto de anticorpo biespecífico CD19/CD3. Em algumas modalidades, um construto de anticorpo biespecífico de células T (BiTE®) é um construto de anticorpo biespecífico EGFR/CD3. Em algumas modalidades, um construto de anticorpo engajador de células T biespecíficas (BiTE®) ativa as células T. Em algumas modalidades, um construto de anticorpo engajador de células T biespecíficas (BiTE®) ativa as células T, que liberam citocinas que induzem a regulação positiva da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e FAS em células circunstantes. Em algumas modalidades, um construto de anticorpo engajador de células T biespecíficas (BiTE®) ativa células T que resultam em lise de células circunstantes induzidas. Em algumas modalidades, as células circunstantes estão em tumores sólidos. Em algumas modalidades, as células circunstantes sendo lisadas estão na proximidade das células T ativadas por BiTE®. Em algumas modalidades, as células circunstantes compreendem células cancerígenas negativas ao antígeno associado ao tumor (TAA). Em algumas modalidades, as células circunstantes compreendem células cancerígenas EGFR-negativas. Em algumas modalidades, um agente imuno-oncológico é um anticorpo que bloqueia o eixo PD-L1/PD1 e/ou CTLA4. Em algumas modalidades, um agente de imuno-oncologia é uma célula T infiltrante de tumor expandida *ex vivo*. Em algumas mo-

dalidades, um agente de imuno-oncologia é um construto de anticorpo biespecífico ou receptores de antígenos quiméricos (CARs) que conectam diretamente as células T com antígenos de superfície associados a tumor (TAAs).

[00180] Em certas modalidades, uma combinação de 2 ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada juntamente com os compostos da invenção. Em certas modalidades, uma combinação de 3 ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada com os compostos da invenção.

[00181] Outros exemplos de agentes com os quais os inibidores desta invenção também podem ser combinados incluem, sem limitação: vitaminas e suplementos nutricionais, vacinas contra o câncer, tratamentos para neutropenia (por exemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamentos para trombocitopenia (por exemplo, transfusão de sangue, eritropoietina), inibidores de PI3 cinase (PI3K), inibidores de MEK, inibidores de mTOR, inibidores de CPT1, ativadores de AMPK, inibidores de PCSK9, inibidores de protease SREBP sítio 1, inibidores de HMG CoA-redutase, antieméticos (por exemplo, antagonistas do receptor 5-HT3, antagonistas de dopamina, antagonistas do receptor NK1, antagonistas do receptor da histamina, canabinoides, benzodiazepinas ou anticolinérgicos), tratamentos para a doença de Alzheimer, como Aricept® e Exelon®; tratamentos para a doença de Parkinson, tais como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrole, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendil e amantadina; agentes para o tratamento de esclerose múltipla (MS), tais como interferon beta (por exemplo, Avonex® e Rebif®), Copaxone® e mitoxantrona; tratamentos para asma, como albuterol e Singulair®; agentes para o tratamento da esquizofrenia, tais como zyprexa, risperdal, seroquel e haloperidol; agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida e sulfassalazina;

agentes imunomoduladores e imunossupressores, tais como ciclosporrina, tacrolimo, rapamicina, micofenolato de mofetila, interferons, corticosteroides, ciclofofamida, azatioprina e sulfassalazina; fatores neurotróficos, tais como inibidores da acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons, anticonvulsivantes, bloqueadores do canal iônico, riluzol e agentes antiparkinsonianos; agentes para o tratamento de doenças cardiovasculares, tais como beta-bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas, fibratos, inibidores da absorção de colesterol, sequestrantes de ácidos biliares e niacina; agentes para o tratamento de doenças do fígado, tais como corticosteroides, colestiramina, interferons e agentes antivirais; agentes para o tratamento de doenças do sangue, tais como corticosteroides, agentes anti-leucêmicos e fatores de crescimento; agentes para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência, tais como gamaglobulina; e agentes antidiabéticos, tais como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureias (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glicazilida, repaglicida), inibidores de alfa-glicosidase (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de peptídeo inibidor gástrico, inibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, aloglutida), análogos de amiliniptina (pranliniptida) e e análogos de insulina.

[00182] Em certas modalidades, os compostos da presente invenção, ou uma composição farmacêuticamente aceitável dos mesmos, são administrados em combinação com agentes antissenso, um anticorpo monoclonal ou policlonal ou um siRNA terapêutico.

[00183] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição inflamatória pela administração a um paciente em necessidade de um composto da

presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Esses agentes terapêuticos adicionais podem ser pequenas moléculas ou agentes biológicos recombinantes e incluem, por exemplo, acetaminofeno, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS), como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) e celecoxibe, colchicina (Colcrys®), corticosteroides, como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona e semelhantes, probenecida, alopurinol, febuxostate (Uloric®), sulfassalazina (Azulfidina®), antimaláricos, como hidroxicloroquina (Plaquenil®), e cloroquina (Arotenil®), Rheumatrex®, sais de ouro como tioglicose de ouro (Solganal®), tiomalato de ouro (Myochrysine®) e auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® ou Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucila (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) e agentes "anti-TNF" como etanercepte (Enbrel®), infliximabe (Remicade®), golimumabe (Simponi®), certolizumabe pegol (Cimzia®) e adalimumabe (Humira®), agentes "anti-IL-1" como anakinra (Kineret®) e rilonacepte (Arcalyst®), canakinumabe (Ilaris®), inibidores anti-Jak como tofacitinibe, anticorpos como rituximabe (Rituxan®), agentes "anti-células T" como abatacepte (Orencia®), agentes "anti-IL-6" como tocilizumabe (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurônico (Synvisc® ou Hyalgan®), anticorpos monoclonais como tanezumabe, anticoagulantes como heparina (Calciparina® ou Liquaemin®) e varfarina (Coumadin®), antidiarreicos, como difenoxilato (Lomotil®) e loperamida (Imodium®), agentes de ligação de ácidos biliares, como colestiramina, alosetrona (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes como Leite de Magnésia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® e Senokot®, anticolinérgicos ou antiespasmódicos, como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Ma-

xair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Se-revent®) e formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos como bro-meto de ipratrópio (Atrovent®) e tiotrópio (Spiriva®), corticosteroides inalados como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® e acetoneto de Vanceril®), triancinol (Azmanecort®), mometasona (Asth-manex®), budesonida (Pulmocort®) e flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromolina sódica (Intal®), metilxantinas, como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) e ami-nofilina, anticorpos IgE como omalizumabe (Xolair®), inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abaca-vir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), entricitabina (Entriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) e zalcitabina (Zerit®) Hivid®), inibidores não nu-cleosídeos da transcriptase reversa, como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevirapina (Viramune®) e etravirina (Intelen-ce®), inibidores da transcriptase reversa de nucleotídeos como tenofo-vir (Viread®), inibidores de protease como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir e ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Vira-cept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® ou Invirase®) e ti-pranavir (Aptivus®), inibidores de entrada como enfuvirtida (Fuzeon®) e maraviroc (Selzentry®), inibidores da integrase, como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Onco-vin®), bortezomibe (Velcade®) e dexametasona (Decadron®) em combinação com lenlimidomida®, ou qualquer combinação (ões) dos mesmos.

[00184] Em algumas modalidades, um composto fornecido é admi-nistrado em combinação com um agente antiviral, incluindo, por exem-plo, aciclovir, penciclovir, cidofovir, idoxuridina, zidovudina, ribavarina,

amantadina, foscarnet, didanosina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, ralcaditadina, ralcaditadina , calaciclovir, famiciclovir, abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, zidovudina-lamivudina, TRIZIVIR (zidovudina, lamivudina, abacavir), EPZICOM (aba-cavir-lamivudina), TRUVADA (tenofovir-entricitabina), efavirenz, nevirapina e delavirdina, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir. Em algumas modalidades, o agente antiviral é um agente anti-influenza incluindo, por exemplo, rimantadina, amantadina, oseltamivir e zanamivir.

[00185] Esses agentes adicionais podem ser administrados separadamente de uma composição contendo composto da invenção, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, esses agentes podem fazer parte de uma única forma de dosagem, misturados com um composto desta invenção em uma única composição. Se administrados como parte de um regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultaneamente, sequencialmente ou dentro de um período de tempo um do outro, normalmente dentro de cinco horas um do outro.

[00186] Quando aqui usado, o termo "combinação", "combinado" e termos relacionados referem-se à administração simultânea ou sequencial de agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser administrado com outro agente terapêutico simultaneamente ou sequencialmente em formas de dosagem unitária separadas ou juntos em uma forma de dosagem unitária única. Consequentemente, a presente invenção fornece uma forma de dosagem de unidade única compreendendo um composto da presente invenção, um agente terapêutico adicional e um transportador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[00187] A quantidade de ambos, um composto fornecido e agente

terapêutico adicional (nas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito acima) que podem ser combinados com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. De preferência, as composições desta invenção devem ser formuladas de modo que uma dosagem entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/dia de um inventivo possa ser administrada.

[00188] Nas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, esse agente terapêutico adicional e o composto desta invenção podem agir sinergicamente. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições será menor do que a necessária em uma monoterapia utilizando apenas aquele agente terapêutico. Em tais composições, pode ser administrada uma dosagem entre 0,01 – 100 µg/kg de peso corporal/dia do agente terapêutico adicional.

[00189] A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições desta invenção não será maior do que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição compreendendo esse agente terapêutico como o único agente ativo. De preferência, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições presentemente divulgadas variará de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição compreendendo aquele agente como o único agente terapeuticamente ativo.

[00190] Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O agente terapêutico pode ser administrado juntamente com um composto da presente invenção, ou pode ser administrado antes ou após a administração de um composto da presente invenção. Os agentes terapêuticos adequados

são descritos em mais detalhes abaixo. Em certas modalidades, um composto da presente invenção pode ser administrado por até 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas ou 18 horas antes do agente terapêutico. Em outras modalidades, um composto de fórmula I pode ser administrado por até 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas ou 18 horas após o agente terapêutico.

[00191] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um medicamento que compreende pelo menos um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um transportador farmaceuticamente aceitável.

EXEMPLIFICAÇÃO

[00192] Conforme representado nos Exemplos abaixo, em certas modalidades exemplares, os compostos são preparados de acordo com os seguintes procedimentos gerais. Será apreciado que, embora os métodos gerais representem a síntese de certos compostos da presente invenção, os seguintes métodos gerais e outros métodos conhecidos por aqueles versados na técnica podem ser aplicados a todos os compostos e subclasses e espécies de cada um destes compostos, como aqui descrito.

Exemplo 1A

Ensaio Reporter de DRE-Luciferase

[00193] AHR se liga a Elementos Responsivos à Dioxina (DRE) a montante dos genes que ativa. Uma medida da atividade de AHR é a ativação de um gene repórter, como a luciferase, a jusante de um ou vários elementos DRE. A atividade da luciferase refletirá a ativação e

inibição do AHR nas células que expressam seu repórter.

[00194] Hepa1-6 ou Hepa-1c1c7 de murino ou outra linhagem celular de murino com um repórter de DRE-luciferase transfectado de forma estável ou transiente foi semeada em meios em placas (96 cavidades, 384 cavidades ou outras placas) e incubada durante a noite a 37 °C em uma incubadora de CO₂. Da mesma forma, HepG2 humana ou outra linhagem celular humana com um repórter de DRE-luciferase transfectado de forma estável ou transiente foram semeadas em meios em placas (96 cavidades, 384 cavidades ou outras placas) e incubadas durante a noite a 37 °C em uma incubadora de CO₂.

[00195] No dia seguinte, um ligante de ativação de AHR, como TCDD, quinurenina, ITE (metil éster 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftthoflavona), FICZ (6-formilindolo (3,2-b) carbazol ou outros ligantes de AHR, foi adicionado com ou sem antagonista de AHR.

[00196] As células foram incubadas por 4, 15 ou 24 horas ou outro ponto de tempo e, em seguida, lisadas para determinação da atividade da luciferase como uma leitura da ativação ou inibição de AHR. A luciferase foi medida com um kit comercial, como o kit Promega Luciferase ou qualquer kit ou reagentes que fornecem o substrato de luciferina para medir a atividade da luciferase. O nível de luciferase com apenas ligante de ativação adicionado foi o sinal máximo, enquanto a luciferase sem ligante foi o sinal mínimo. Os valores de IC₅₀ foram determinados como a concentração que inibe metade da atividade da luciferase.

[00197] Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ de 5-20 µM. Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ < 5 µM. Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ < 1 µM. Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ < 0,1 µM. Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ < 0,01 µM. Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC₅₀ < 0,001 µM.

Exemplo 1B**Ensaio Reporter de DRE-Luciferase (Método Alternativo)**

[00198] O AHR se liga a elementos responsivos à dioxina (DRE) a montante dos genes que ele ativa. Uma medida da atividade de AHR é a ativação de um gene repórter, como a luciferase, a jusante de um ou vários elementos DRE. A atividade da luciferase refletirá a ativação e inibição do AHR nas células que expressam seu repórter.

[00199] Hepa1-6 ou Hepa-1c1c7 de murino ou outra linhagem celular de murino com um repórter de DRE-luciferase transfectado de forma estável ou transiente foi semeada em meios em placas (96 cavidades, 384 cavidades ou outras placas) e incubada durante a noite a 37 °C em uma incubadora de CO₂ ou composto e agonista foram adicionados no momento da semeadura. Da mesma forma, HepG2 humano ou outra linhagem celular humana com um repórter de DRE-luciferase transfectado de forma estável ou transitoriamente foi semeado em meios em placas (96 cavidades, 384 cavidades ou outras placas) e incubado durante a noite a 37 °C em uma incubadora ou composto de CO₂ e o agonista foi adicionado no momento da semeadura.

[00200] No momento em que as células são semeadas ou após incubação durante a noite, um ligante de ativação de AHR, tal como TCDD, quinurenina, ITE (metil éster 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftolavona), FICZ (6-formilindolo (3,2-b) carbazol ou outros ligantes de AHR, foi adicionado com ou sem antagonista de AHR.

[00201] As células foram incubadas por 4, 15 ou 24 horas ou outro ponto de tempo e, em seguida, lisadas para determinação da atividade da luciferase como uma leitura da ativação ou inibição de AHR. A luciferase foi medida com um kit comercial, como o kit Promega Luciferase ou qualquer kit ou reagentes que fornecem o substrato de luciferina para medir a atividade da luciferase. O nível de luciferase com apenas

ligante de ativação adicionado foi o sinal máximo, enquanto a lucifera-se sem ligante foi o sinal mínimo. Os valores de IC_{50} foram determinados como a concentração que inibe metade da atividade da luciferase. Os compostos ensaiados e seus valores de IC_{50} são mostrados na Tabela 2, abaixo.

[00202] Em algumas modalidades, os compostos têm uma IC_{50} de 5-20 μM . Em algumas modalidades, os compostos têm uma $IC_{50} \leq 5$ μM . Em algumas modalidades, os compostos têm uma $IC_{50} \leq 1$ μM . Em algumas modalidades, os compostos têm uma $IC_{50} \leq 0,1$ μM . Em algumas modalidades, os compostos têm uma $IC_{50} \leq 0,01$ μM . Em algumas modalidades, os compostos têm uma $IC_{50} \leq 0,001$ μM .

[00203] A atividade de certos compostos da presente invenção, conforme obtidos pelo ensaio acima, é apresentada na Tabela 2, abaixo.

[00204] Na Tabela 2, os valores de IC_{50} são relatados como A, B, C e D, em que A representa uma IC_{50} de $< 0,5$ μM ; B representa uma IC_{50} entre 0,5 e 1,0 μM ; e C representa uma IC_{50} entre 1,0 e 1,5 μM ; e D representa uma IC_{50} de $> 1,5$ μM .

Tabela 2. Valores de IC_{50} para Compostos Selecionados Ensaia-
dos de Acordo com o Exemplo 1B.

<u>Composto</u>	<u>IC_{50}</u>	<u>Composto</u>	<u>IC_{50}</u>
I-1	D	I-2	D
I-3	D	I-4	A
I-5	D	I-6	D
I-7a	D	I-7b	C
I-8a	C	I-8b	C
I-9	A	I-10	A
I-11	A	I-12	C
I-13a	D	I-13b	D
I-14	C	I-15a	D
I-15b	D	I-16	D

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Composto</u>	<u>IC₅₀</u>
I-17	B	I-18	A
I-19	D	I-20a	C
I-20b	A	I-21	D
I-22	A	I-23	A
I-24a	D	I-24b	D
I-25a	A	I-25b	A
I-26a	D	I-26b	D
I-27a	D	I-27b	D
I-29a	D	I-29b	D
I-30	B	I-31	A
I-32a	A	I-32b	A
I-33	A	I-34a	D
I-34b	D	I-35a	C
I-35b	B	I-36a	D
I-36b	D	I-37a	B
I-37b	A	I-38	A
I-39	D	I-40	D
I-41a	A	I-41b	A
I-42a	A	I-42b	A
I-43	D	I-44a	D
I-45	C	I-44b	D
I-47	A	I-48a	D
I-48b	D	I-49	D
I-50	D	I-51	A
I-52	B	I-53	B
I-54	D	I-55a	D
I-55b	D	I-56a	A
I-56b	A	I-58	A
I-59	A	I-60a	D
I-60b	A	I-61a	A
I-61b	B	I-62a	D
I-62b	D	I-63a	D

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Composto</u>	<u>IC₅₀</u>
I-63b	D	I-64a	A
I-64b	A	I-65a	A
I-65b	A	I-66a	D
I-66b	D		

Exemplo 1C**Estudo de Farmacocinética em Camundongo**

[00205] As formulações de inibidor de AHR foram administradas intravenosamente ou oralmente por gavagem a camundongos CD-1. Normalmente, em 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a dose, o sangue foi coletado e processado em plasma por centrifugação e armazenado a -80 °C até a análise.

[00206] Padrão interno foi adicionado a cada amostra antes da precipitação da proteína com acetonitrila. Os precipitados foram filtrados através de uma placa de filtro de remoção de fosfolipídeos Phree e as amostras foram analisadas por LC/MS/MS. Uma curva padrão foi preparada no plasma de tipicamente de 1,0 ng/mL a 3000 ng/mL e processada da mesma maneira que as amostras. A análise da amostra foi tipicamente realizada em um sistema de LC/MS/MS adequado equipado com uma coluna UPLC analítica e compostos eluídos da coluna analítica com um gradiente de 30-95% 0,1% de ácido fórmico (v/v) em ACN: 0,1% de ácido fórmico (v/v) em água. A detecção por espectrometria de massa do composto de teste e do padrão interno foi realizada por MRM no modo positivo. A farmacocinética de cada composto foi analisada pelo software Phoenix WinNonlin (Pharsight, St. Louis, MO) por meio de análise não compartimental.

Exemplo 1D**Ensaio de Estabilidade Metabólica S9 de Fígado de Camundongo *In Vitro***

[00207] S9 de fígado de camundongo CD-1 foram adquiridos de Corning ou XenoTech LLC ou BioreclamationIVT, LLC ou WuXi prepa-

rados. As células foram armazenadas a -80 °C em um freezer antes do uso. Fosfato de β -nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP), Glicose 6-fosfato (G6P), Glicose 6-fosfato desidrogenase de levedura (G6PDH), Sal trissódico de ácido uridina 5'-difofoglicurônico (UDPGA) e Hidrato de sal de lítio de adenosina 3'-fosfato 5'-fosfossulfato (PAPS) estavam disponíveis comercialmente por Sigma.

[00208] Os compostos foram diluídos em DMSO para fazer a solução de matéria-prima 10 mM. 5 μ L desta solução de matéria-prima (10 mM, DMSO) foram diluídos com 45 μ L de DMSO e 450 μ L de Metanol/Água 50% para fazer a solução de matéria-prima intermediária (100 μ M, 45% de MeOH, 10% de DMSO). 50 μ L da solução de matéria-prima intermediária foram diluídos com 450 μ L de tampão fosfato 100 mM para fazer uma solução de matéria-prima final (10 μ M, 4,5% de MeOH, 1% de DMSO). 10 μ L da solução de matéria-prima final foram adicionados a 90 μ L do sistema S9 do fígado (concentração final de 1 μ M, 0,45% de MeOH, 0,1% de DMSO).

[00209] Os compostos de teste foram incubados a 37 °C com S9 de fígado (agrupado de vários doadores) a 1 μ M na presença de um sistema de regeneração de NADPH, UDPGA e PAPS a 1 mg/mL de proteína S9. Amostras de tempo (0 e 60 minutos) foram removidas e imediatamente misturadas com acetonitrila fria contendo padrão interno (IS). As amostras foram analisadas por LC/MS/MS e o desaparecimento dos compostos de teste foi avaliado com base nas relações da área do pico do analisado /IS (sem curva padrão). Todas as amostras foram injetadas e analisadas usando LC-MS/MS. As relações analisado/área de pico de padrão interno foram convertidas em porcentagem restante (% Restante) com a seguinte equação: % Restante em 60 min = (Relação da área de pico do analisado para IS em 60 min/Relação da área de pico do analisado para IS em t = 0) x 100%.

Exemplo 1E

Ensaio de Modulação de Cyp1a1 de baço e Fígado de Camundongo *In Vivo*

[00210] Camundongos C57BL/6, fêmeas, de 6-8 semanas de idade, pesando aproximadamente 18-20 g foram adquiridos de Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd ou outros fornecedores certificados e usados nos estudos. As condições de criação, alimentação e saúde dos animais estão de acordo com as diretrizes de bem-estar animal. VAG539 (30 mg/kg, po) foi usado como agonista de AHR e os compostos de teste foram formulados em veículos adequados, tipicamente 0,5% de metilcelulose).

[00211] Camundongos C57BL/6 (n = 3 por grupo) foram tratados com agonista de AHR sozinho ou com agonista de AHR e compostos de teste. Os animais foram sacrificados 4 ou 10 horas após o tratamento, após o qual seus fígados e baços foram coletados e posteriormente analisados por qPCR. A indução de vezes normalizada de cyp1a1 foi determinada comparando as contagens de mCYP1A1 e mGAPDH (ct) de acordo com: dobra normalizada = $2^{-\Delta\Delta Ct}$. A inibição percentual foi calculada de acordo com:

$$\left[1 - \frac{\text{média da dobra normalizada para agonista de AHR e composto tratado}}{\text{média da dobra normalizada para agonista de AHR tratado}} \right] \times 100$$

= % de inibição

Exemplo 1F

Estudo de células T

[00212] Células T humanas foram isoladas por seleção negativa de CD3 após o isolamento de PBMCs de sangue de doadores humanos por meio de centrifugação em gradiente de densidade de Ficoll. Um milhão de células T foram ativadas com 25uL de tetrâmero CD3/CD28 (Stemcell) na presença ou ausência de compostos por 24 horas, após o que os meios foram removidos e armazenados a -80 °C para posterior análise de citocinas. As células foram, então, lavadas 2x com PBS,

antes de isolar o RNA de acordo com as instruções do fabricante para o mini kit RNAeasy (Qiagen).

[00213] O RNA foi convertido em cDNA usando VILO-IV RT mastermix (ThermoFisher) e q-RT-PCR foi realizado para determinar os níveis de IL-22 (Hs01574154_m1), Cyp1a1 (Hs01054797_g1) e GAPDH (Hs00266705_g1). Os dados foram analisados usando o método ddCT em que cada amostra é primeiro normalizada para o gene de manutenção GAPDH antes de ser normalizada para o tratamento de controle.

[00214] Os níveis de citocinas foram determinados utilizando a plataforma de descoberta de mesoescala (MSD) (K15067L-2) e software de análise MSD de acordo com as instruções do fabricante.

[00215] Células T ativadas por CD3/CD28 são ativadas por AHR conforme medido pela expressão gênica e produção de citocinas. O tratamento com o inibidor de AHR leva à inibição da expressão de gene cyp1a1 e IL22 e à produção da citocina IL-22. A inibição de AHR também aumenta a produção da citocina pró-inflamatória IL-2.

Exemplo 1G

Estudo de Eficácia de Antagonistas de AHR e inibidor do ponto de checagem anti-PD-1 no Modelo de Câncer Colorretal de Camundongo CT26 em Camundongos Balb/c

[00216] CT26 é uma linhagem celular de carcinoma de cólon de murino obtida de ATCC. As células CT26 foram cultivadas em RPMI suplementado com FBS a 10%. 5×10^5 células CT26 em 100 μ l de PBS foram implantadas subcutaneamente em camundongos Balb/c fêmeas de 6-8 semanas de idade. A dosagem para o estudo de eficácia começa 4 dias após o implante: o antagonista de AHR foi administrado oralmente, todos os dias (QD) ou 10 mg/kg por 3 semanas. anti-PD-1 (BioXcell RMP1-14) foi duas vezes por semana, intraperitonealmente (IP) a 10 mg/kg para cinco doses totais. Os tumores foram mo-

nitorados por medição do calibre a cada 2-3 dias e o peso corporal medido três vezes por semana.

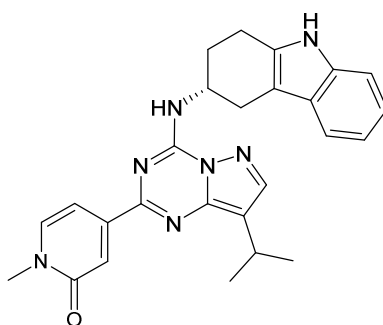
Exemplo 1H

Estudo de Eficácia de antagonistas de AHR e inibidor do ponto de checagem anti-PD-1 no Modelo de Melanoma de Camundongo B16-IDO em Camundongos C57BL/6

[00217] B16-IDO é uma linhagem celular de carcinoma de melanoma de murino que foi modificada para superexpressar IDO1 (Holmgaard, 2015 Cell Reports). As células B16-IDO foram cultivadas em DMEM suplementado com FBS a 10%. 2×10^5 células B16-IDO em 50 µl de PBS foram implantadas intradermicamente em camundongos C57BL/6 fêmeas de 6-8 semanas de idade. A dosagem para o estudo de eficácia começa 7 dias após o implante: o antagonista de AHR I-70 foi administrado oralmente, todos os dias (QD) em ou 10 mg/kg por 2 semanas. Anti-PD-1 (BioXcell RMP1-14) foi administrado a cada 3 dias, intraperitonealmente (IP) em 250 µg/camundongo para cinco doses totais. Os tumores foram monitorados por medição do calibre a cada 2-3 dias e o peso corporal medido três vezes por semana.

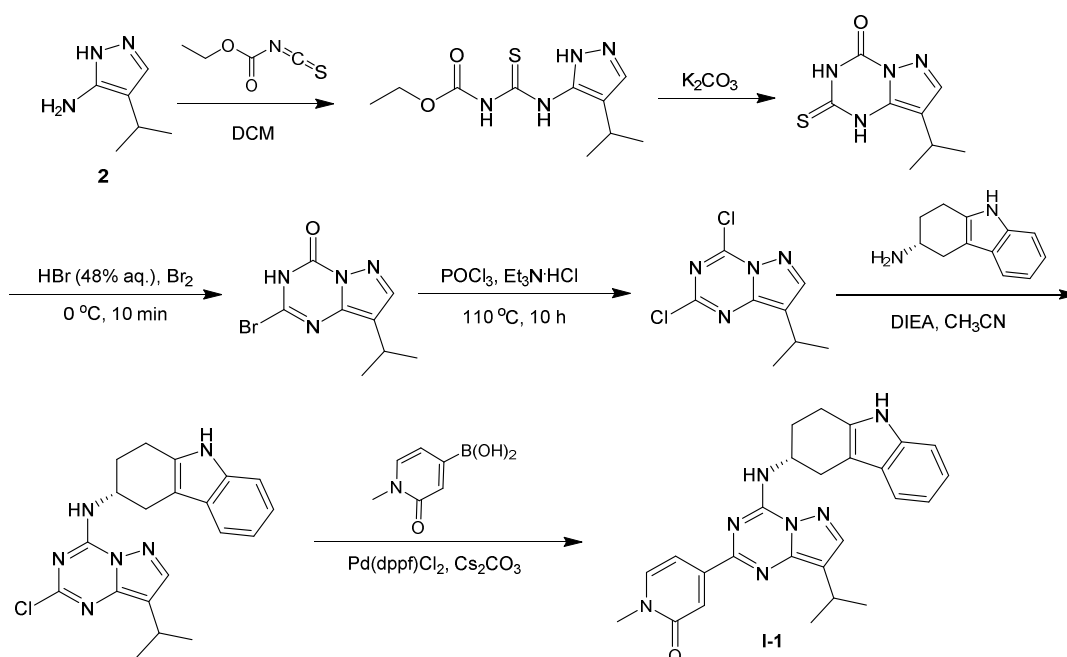
Exemplo 2

Síntese do Composto I-1

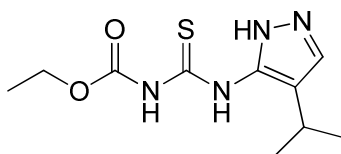


I-1

Esquema Sintético:

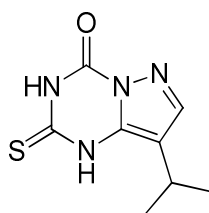


Etapa 1: Etil N-[(4-isopropil-1H-pirazol-5-il)carbamotioil]carbamato



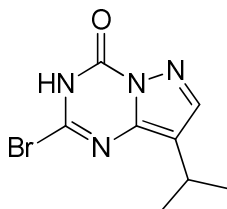
[00218] A uma solução de 4-isopropil-3H-pirazol-3-amina (9 g, 71,90 mmol, 1 eq) em DCM (100 mL) foi adicionado etil *N*-(tioxometileno)carbamato (7,54 g, 57,52 mmol, 6,80 mL, 0,8 eq). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 h. Depois de concentração, ao resíduo foi adicionado PE/EtOAc (10/1, 150 mL) e agitado a 20 °C durante 2 h. A suspensão foi filtrada e a massa filtrante foi lavada com PE/EtOAc (10/1, 30 mL x 2), secada em vácuo para produzir etil *N*-[(4-isopropil-1H-pirazol-5-il)carbamotioil]carbamato (12 g, 42,13 mmol, 58,6 % de rendimento, 90 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,47 (s, 1 H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,92-2,78 (m, 1 H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 257,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: 8-Isopropil-2-tioxo-1H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona



[00219] A uma suspensão de etil *N*-[(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)carbamatioil]carbamato (12 g, 42,13 mmol, 1 eq) em MeCN (300 mL) foi adicionado K₂CO₃ (17,47 g, 126,40 mmol, 3 eq). A mistura foi agitada a 85 °C durante 12 h. A mistura diluída com água (200 mL) e pH ajustado em 7-8 com AcOH. Os solventes foram evaporados, e o resíduo foi suspenso em água (500 mL). O sólido foi filtrado, lavado com água (30 mL x 2) e secado para produzir 8-isopropil-2-tioxo-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (8,5 g, 38,41 mmol, 91,2 % de rendimento, 95 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 3,04 (td, *J* = 6,9, 13,9 Hz, 1 H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 211,1 [M+H]⁺.

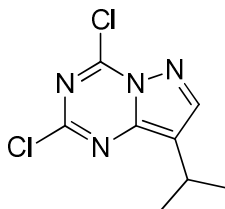
Etapas 3: 2-Bromo-8-isopropil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona



[00220] A uma solução de 8-isopropil-2-tioxo-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (0,9 g, 4,07 mmol, 1 eq) em HBr aquoso 48 % (100 mL) resfriada a 0 °C foi adicionada uma solução de Br₂ (1,30 g, 8,13 mmol, 419,26 µL, 2 eq) em HBr aquoso 48 % (20 mL) gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min. A mistura foi vertida em H₂O gelado (200 mL), neutralizada com solução de Na₂CO₃ aquosa saturada em pH = 7-8. A mistura foi extraída com EtOAc (150 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir 2-bromo-8-isopropil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (1 g, 2,76 mmol, 67,9 % de rendimento, 71 % de pureza) como um sólido ama-

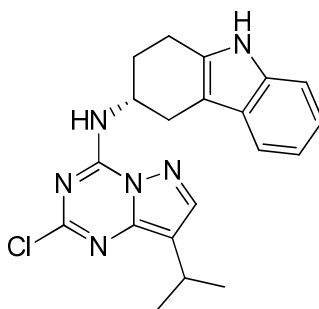
relo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,93 (br s, 1 H), 3,23-3,07 (m, 1 H), 1,36-1,23 (m, 6 H); ES-LCMS m/z 257,0, 259,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 2,4-Dicloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina



[00221] A solução de 2-bromo-8-isopropil-3*H*-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (900 mg, 2,49 mmol, 1 eq), $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (1,03 g, 7,46 mmol, 3 eq) e POCl_3 (141,5 g, 922,83 mmol, 85,76 mL, 371,28 eq) foi agitada a 110 °C durante 12 h. A mistura foi concentrada. Ao resíduo foi adicionado DCM (20 mL) e em seguida vertido em água gelada (50 mL). A mistura foi extraída com DCM (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (ISCO®; Coluna em Sílica Flash Sepa-Flash® de 20 g, Eluente de gradiente de 0~20 % de Acetato de etila/Éter de petróleo 30 mL/min, TLC: (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5)) para produzir 2,4-dicloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (650 mg, 2,25 mmol, 90,5 % de rendimento, 80 % de pureza) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 231,1, 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

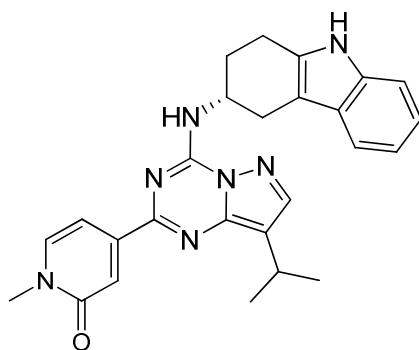
Etapa 5: (3*R*)-*N*-(2-Cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00222] A uma solução de 2,4-dicloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazina (650 mg, 2,25 mmol, 1 eq) em CH₃CN (20 mL) foram adicionados DIEA (872,48 mg, 6,75 mmol, 1,18 mL, 3 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (419,12 mg, 2,25 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 70 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada. O material cru foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 10/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5) para produzir (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (700 mg, 1,81 mmol, 80,5 % de rendimento, 98,6 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (br s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,13-7,07 (m, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,83 (br s, 1 H), 3,29 (dd, *J* = 4,9, 15,4 Hz, 1 H), 3,20 (td, *J* = 6,9, 13,8 Hz, 1 H), 3,04-2,83 (m, 3 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 381,2 [M+H]⁺.

Etapa 6: 4-[8-Isopropil-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (I-1)

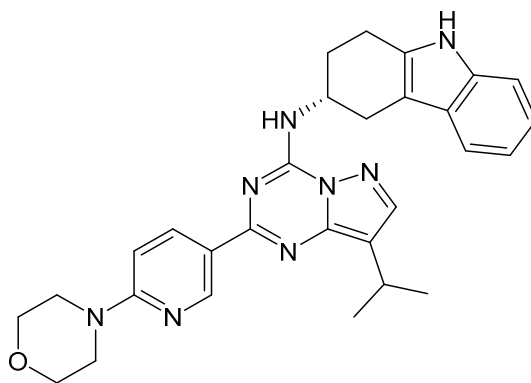


[00223] A uma mistura de (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (80 mg, 207,10 μmol, 1 eq), ácido (1-metil-2-oxo-4-piridil)borônico (158,38 mg, 1,04 mmol, 5 eq) em 1,4-dioxano (2 mL) e H₂O (0,5 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (202,43 mg, 621,31 μmol, 3 eq) e Pd(dppf)Cl₂·DCM (16,91 mg, 20,71 μmol, 0,1 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi irradiada e agitada a 110 °C durante 0,5 h sob micro-ondas. A mistura foi concentrada. O material cru foi purificado por TLC preparativa

(DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0,3) para produzir um resíduo cru, que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 65 %-95 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir 4-[8-isopropil-4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (17,55 mg, 35,67 μ mol, 17,2 % de rendimento, 99,6 % de pureza, HCl, rotação óptica: $[\alpha]^{22,1}_D = +11,553$ (MeOH, $c = 0,034$ g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{Na}_2\text{CO}_3$) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,36 (dt, $J = 2,7, 4,8$ Hz, 2 H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 1 H), 4,81-4,77 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,29-3,20 (m, 2 H), 3,14-2,83 (m, 3 H), 2,36 (br s, 1 H), 2,31-2,15 (m, 1 H), 1,40 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

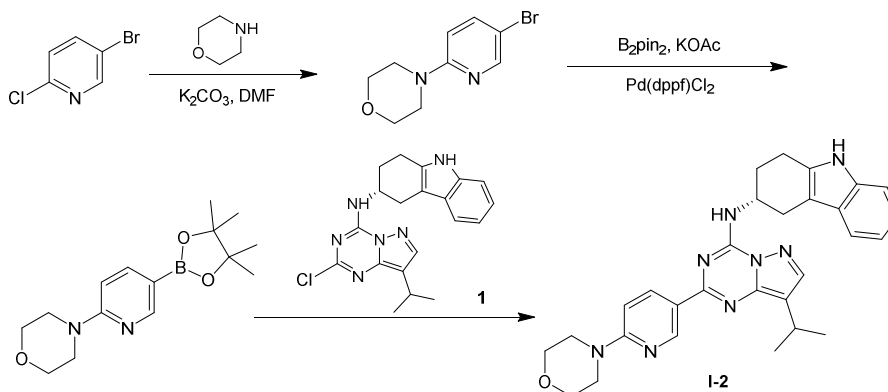
Exemplo 3

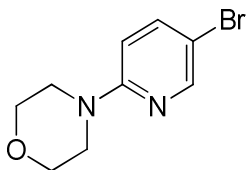
Síntese do Composto I-2



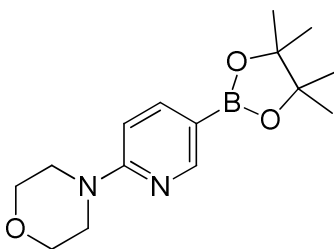
I-2

Esquema Sintético:



Etapa 1: 4-(5-Bromo-2-piridil)morfolina

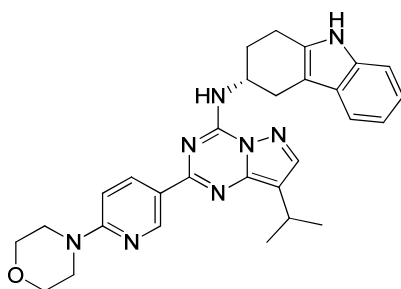
[00224] Uma mistura de 5-bromo-2-cloro-piridina (850 mg, 4,42 mmol, 1 eq), morfolina (577,21 mg, 6,63 mmol, 583,04 μ L, 1,5 eq) e Cs_2CO_3 (4,32 g, 13,25 mmol, 3 eq) em DMF (10 mL) foi agitada a 120 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) para produzir 4-(5-bromo-2-piridil)morfolina (420 mg, 1,64 mmol, 37,2 % de rendimento, 95 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 5,1 Hz, 4 H), 3,44 (d, J = 4,9 Hz, 4 H); ES-LCMS m/z 243,0, 245,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]morfolina

[00225] Uma mistura de 4-(5-bromo-2-piridil)morfolina (370 mg, 1,45 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (403,89 mg, 1,59 mmol, 1,1 eq), KOAc (425,70 mg, 4,34 mmol, 3 eq) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (118,08 mg, 144,59 μ mol, 0,1 eq) em 1,4-dioxano (6 mL) foi agitada a 100 °C durante 2 h sob atmosfera de N_2 . A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (ISCO®; Coluna em Sílica Flash SepaFlash® de 12 g, Eluente de gradiente de 0~30 % Acetato de etila/Éter de petróleo @ 40 mL/min, TLC:

PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) para produzir 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]morfolina (380 mg, 1,18 mmol, 81,5 % de rendimento, 90 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,53 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,80-3,77 (m, 4 H), 3,56 (d, J = 5,1 Hz, 4 H), 1,28-1,23 (m, 12 H); ES-LCMS m/z 291,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: (3*R*)-*N*-[8-Isopropil-2-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-2)

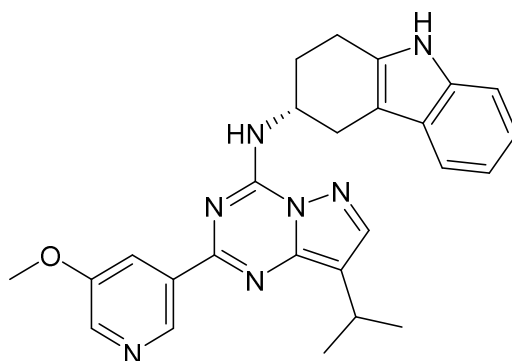


[00226] Uma mistura de (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 258,88 μmol , 1 eq), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]morfolina (250,39 mg, 776,64 μmol , 3 eq), Cs_2CO_3 (253,04 mg, 776,64 μmol , 3 eq) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18,94 mg, 25,89 μmol , 0,1 eq) foram absorvidas em um tubo de micro-ondas em 1,4-dioxano (4 mL) e H_2O (1 mL) sob atmosfera de N_2 . O tubo selado foi aquecido a 110 °C durante 1 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para produzir um resíduo que foi purificado com TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) para produzir como um sólido amarelo. O sólido foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150 * 25 mm * 5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (50,7 mg, 87,18 μmol , 33,7 % de rendimento, 100 % de pureza, 2 HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,95 (dd, J = 2,1, 9,7 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H),

8,01 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,01-6,95 (m, 1 H), 4,86-4,78 (m, 1 H), 3,92-3,86 (m, 4 H), 3,79-3,73 (m, 4 H), 3,32-3,24 (m, 2 H), 3,08-2,88 (m, 3 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 2,35-2,23 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 509,3 $[M+H]^+$.

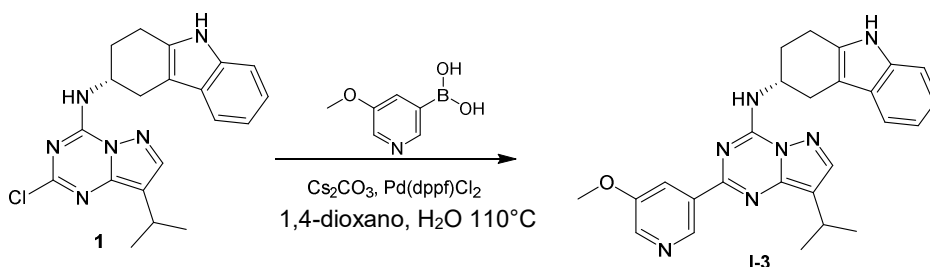
Exemplo 4

Síntese do Composto I-3

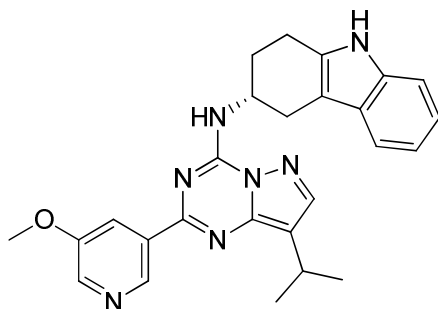


I-3

Esquema Sintético:



Etapa 1: **(3R)-N-[8-Isopropil-2-(5-metóxi-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-3)**

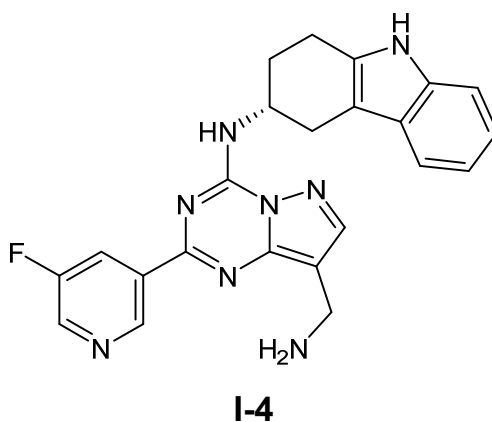


[00227] Uma mistura de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (70 mg, 181,22 μ mol, 1 eq), ácido (5-metóxi-3-piridil)borônico (83,15 mg,

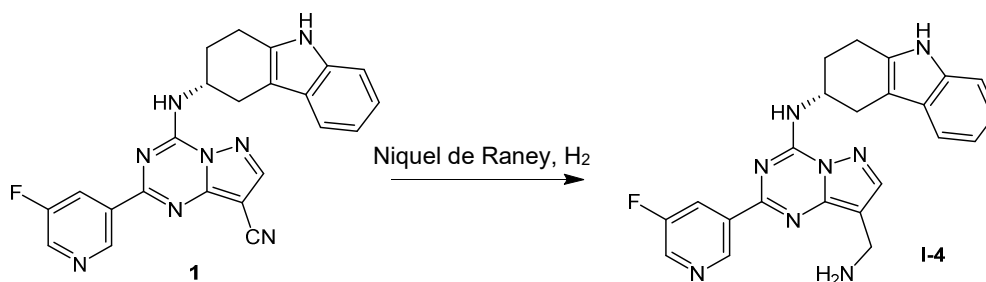
543,65 μmol , 3 eq), Cs_2CO_3 (177,13 mg, 543,65 μmol , 3 eq) e Pd(dppf)Cl_2 (13,26 mg, 18,12 μmol , 0,1 eq) foi absorvida em um tubo de micro-ondas em 1,4-dioxano (4 mL) e H_2O (1 mL) sob atmosfera de N_2 . O tubo selado foi aquecido a 110 $^\circ\text{C}$ durante 30 min sob micro-ondas. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado com TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6) para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150 * 25 mm * 5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(5-metóxi-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (25,42 mg, 48,28 μmol , 26,6 % de rendimento, 100 % de pureza, 2 HCl, rotação óptica ($[\alpha]^{23,2}_D = +35,783$, (MeOH, $c = 0,059$ g/100 mL))) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,28 (s, 1 H), 8,95 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,32 (m, 2 H), 3,08-2,89 (m, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 2,35-2,23 (m, 1 H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 454,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 5

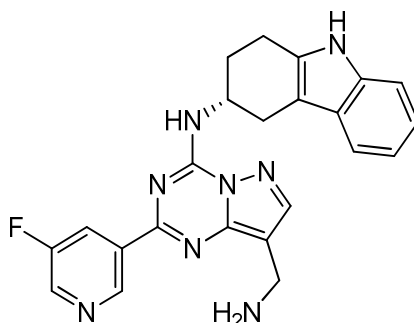
Síntese do Composto I-4



Esquema Sintético:



Etapa 1: (3*R*)-*N*-[8-(Aminometil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-4)

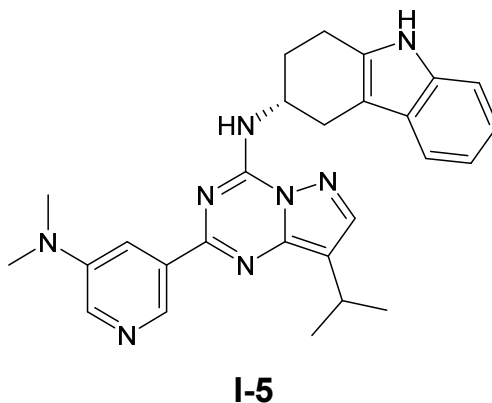


[00228] A uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina-8-carbonitrila (100 mg, 218,17 mmol, 1 eq) em MeOH (10 mL) foi adicionado Ni de Raney e $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (27,31 mg, 218,17 mmol, 30,01 mL, 28 % de pureza, 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h sob atmosfera de H_2 (1,05 kg/cm² (15 psi)). A mistura foi filtrada, lavada com MeOH (10 mL). O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 mm; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 25 % - 55 %, 7 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[8-(aminometil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (25 mg, 46,48 mmol, 21,3 % de rendimento, 100 % de pureza, 3HCl, rotação óptica ($[\alpha]^{23,9}_{\text{D}} = +30,552$, (MeOH, $c = 0,040$ g/100 mL))) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,82-8,74 (m, 1 H), 8,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,08-7,02 (m, 1 H), 7,00-6,94 (m, 1 H), 4,87-4,82 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,18-2,91 (m, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,35-2,22 (m, 1 H); ES-

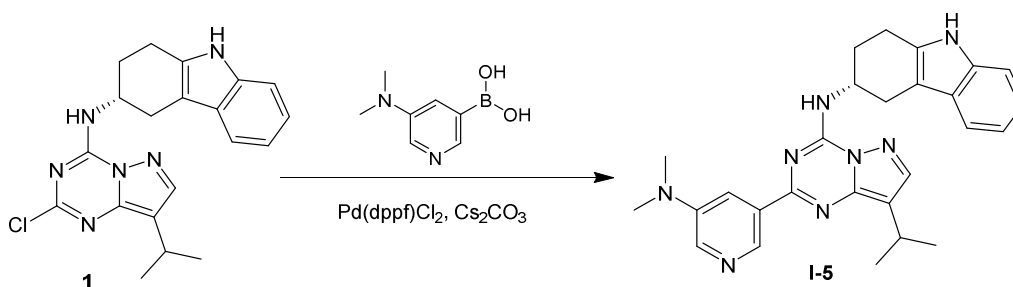
LCM S m/z 412,2 $[M-NH_3+H]^+$.

Exemplo 6

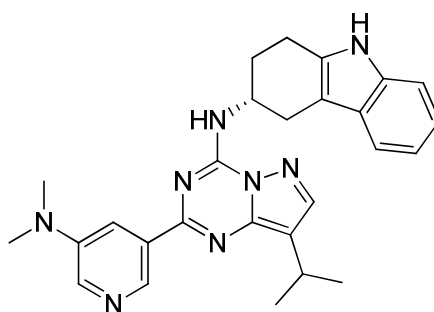
Síntese do Composto I-5



Esquema Sintético:



Etapa 1: **(3R)-N-[2-[5-(Dimetilamino)-3-piridil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-5)**

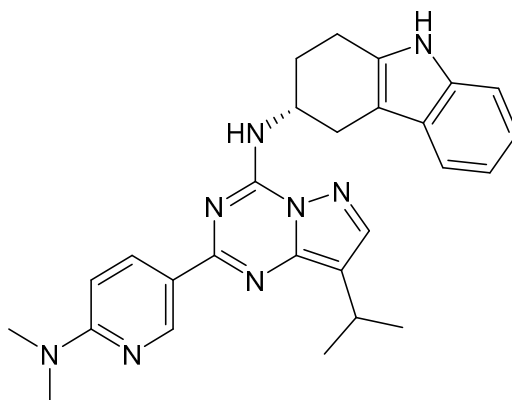


[00229] A uma solução de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (60 mg, 155,33 mmol, 1 eq) e ácido [5-(dimetilamino)-3-piridil]borônico (51,56 mg, 310,65 mmol, 2,0 eq) em 1,4-dioxano (2 mL) e H₂O (0,5 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (11,37 mg, 15,53 mmol, 0,1 eq) e Cs₂CO₃ (151,83 mg, 465,98 mmol, 3,0 eq). A mistura foi purgada com N₂ du-

rante 1 min e agitada a 110 °C durante 0,5 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0,29) e em seguida purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 40 % - 70 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[2-[5-(dimetilamino)-3-piridil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (49,05 mg, 85,08 μ mol, 54,8 % de rendimento, 99,9 % de pureza, 3HCl, rotação óptica ($[\alpha]^{23,0}_D$ = +58,214, (MeOH, c = 0,099 g/100 mL))) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04-6,97 (m, 1 H), 6,96-6,88 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,27-3,20 (m, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 3,03-2,83 (m, 3 H), 2,41-2,31 (m, 1 H), 2,30-2,17 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

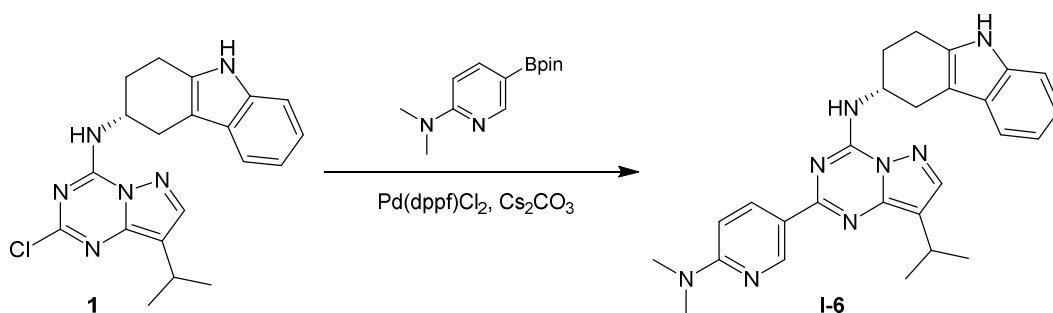
Exemplo 7

Síntese do Composto I-6

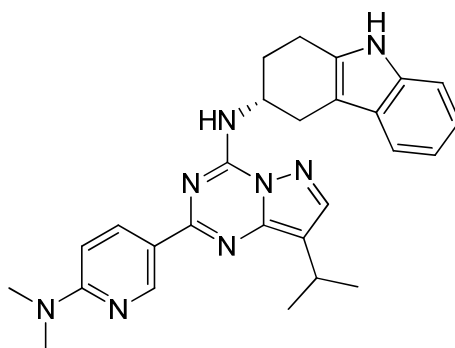


I-6

Esquema Sintético:



Etapa 1: **(3R)-N-[2-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-6)**

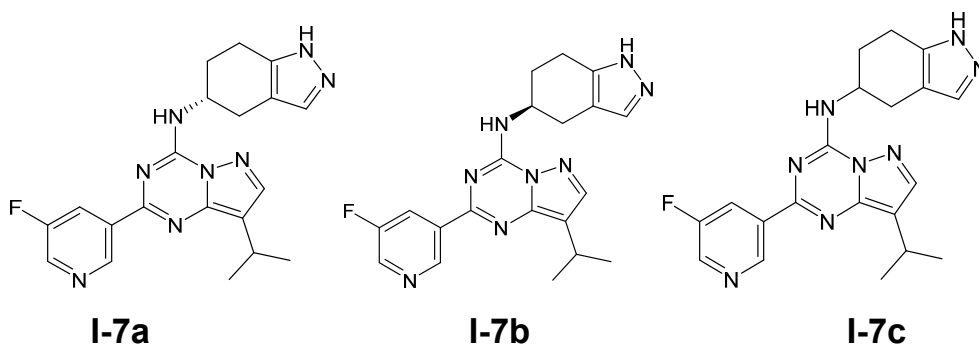


[00230] A uma mistura de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (80 mg, 207,10 mmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (1,2 mL) e H₂O (0,3 mL) foram adicionados N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (51,39 mg, 207,10 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃ (202,43 mg, 621,30 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (15,15 mg, 20,71 mmol, 0,1 eq). A mistura foi agitada a 110 °C durante 0,5 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 45 % - 75 %, 8 min) para produzir (3R)-N-[2-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (50,43 mg, 92,63 mmol, 44,7 % de rendimento, 99,1 % de pureza, 2HCl, [α]^{23,2D} = + 117,135 (MeOH, c = 0,100 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,82 (dd, J = 2,0, 9,5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1 H),

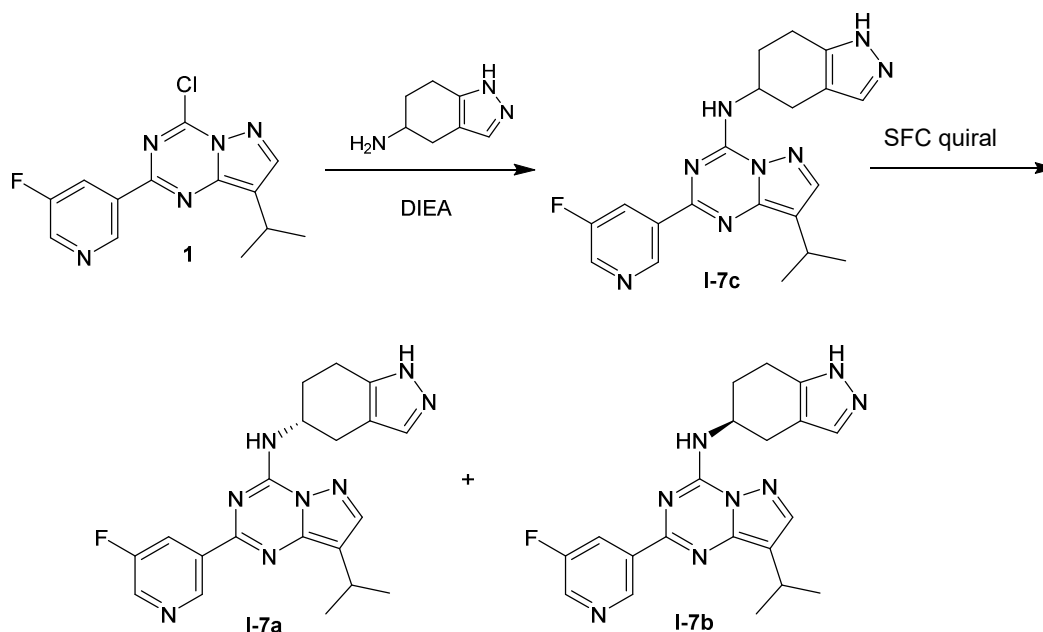
7,95 (s, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,28-7,21 (m, 2 H), 7,07-6,98 (m, 1 H), 6,97-6,89 (m, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 3,30 (s, 6 H), 3,28-3,19 (m, 2 H), 3,06-2,82 (m, 3 H), 2,42-2,13 (m, 2 H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 467,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 8

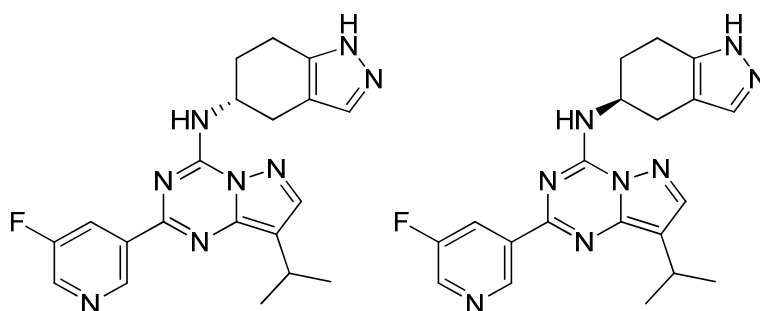
Síntese do Composto I-7a, I-7b e I-7c



Esquema Sintético:



Etapas 1: 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-7a) & 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-7b)

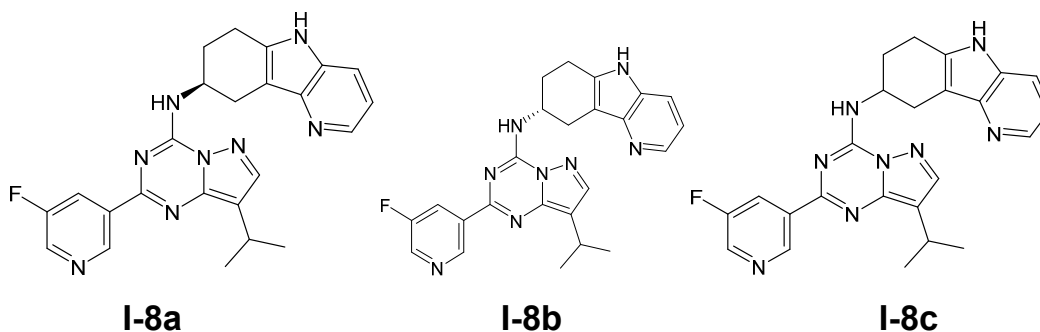


[00231] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (150 mg, 500,84 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (5 mL) foram adicionados DIEA (323,64 mg, 2,50 mmol, 436,17 μL , 5 eq) e 4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indazol-5-amina (110,49 mg, 525,88 μmol , 1,05 eq, 2HCl). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) mostrou que o material de partida foi consumido completamente e uma nova mancha foi detectada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 4/3, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) para produzir o alvo que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 50 % - 50 %), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (86,21 mg, 218,14 μmol , 43,6 % de rendimento, 99,3 % de pureza, SFC: R_t = 3,953 min, ee = 100,0 % e $[\alpha]^{22,7}_D$ = +2,795, CHCl_3 , c = 0,103 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,48-8,39 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,88-4,75 (m, 1 H), 3,35-3,16 (m, 2 H), 2,98-2,92 (m, 2 H), 2,78 (dd, J = 7,5, 15,3 Hz, 1 H), 2,36-2,28 (m, 1 H), 2,27-2,16 (m, 1 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, e o outro enantiômero (85,9 mg, 218,89 μmol , 43,7 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 4,485 min, ee = 97,18 % e $[\alpha]^{22,8}_D$ = -5,324, CHCl_3 , c = 0,113 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,44 (td, J = 2,2, 9,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H),

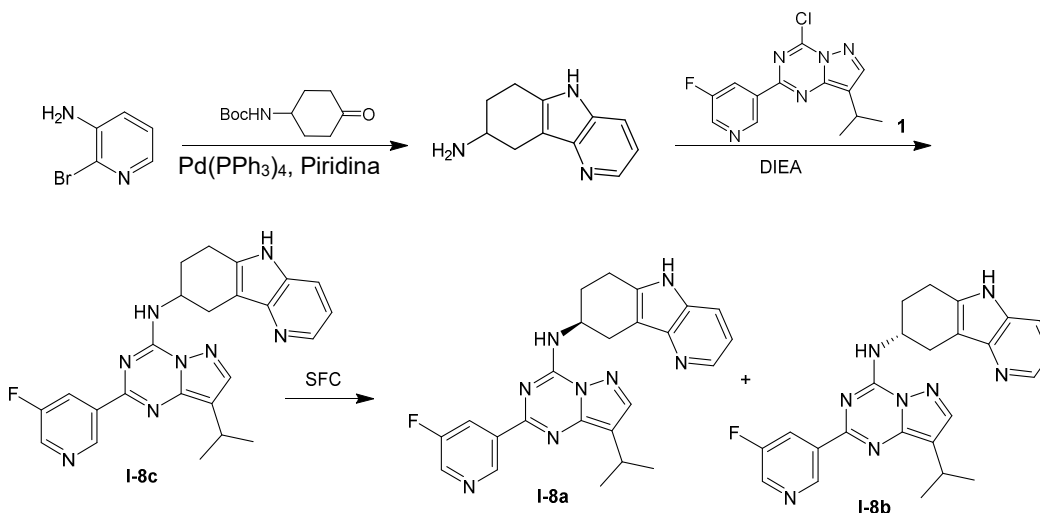
6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,36-3,16 (m, 2 H), 2,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,78 (dd, $J = 7,7, 15,2$ Hz, 1 H), 2,38-2,16 (m, 2 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 393,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 9

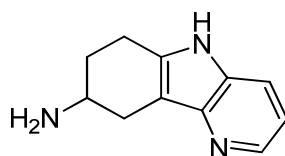
Síntese do Composto I-8a, I-8b e I-8c



Esquema Sintético:



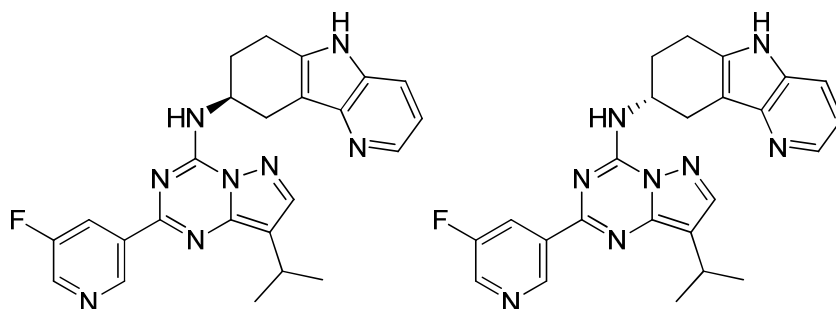
Etapa 1: 6,7,8,9-Tetra-hidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina



[00232] A solução de 2-bromopiridin-3-amina (1 g, 5,78 mmol, 1 eq) em piridina (3,5 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (333,96 mg, 289,00 μmol , 0,05 eq) e *tert*-butil *N*-(4-oxociclo-hexil)carbamato (1,48 g, 6,94 mmol, 1,48 mL, 1,2 eq) foi absorvida em um tubo de micro-ondas e em seguida purgada com N_2 durante 1 min. O tubo selado foi aquecido a 160 °C durante 2,5 h sob micro-ondas (12 bar). A mistura foi concen-

trada e em seguida água (80 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). O combinadas água camadas foram concentrada, dissolvida em EtOH (50 mL). A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão para produzir 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (1 g, 4,27 mmol, 73,9 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido preto que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 (dd, *J* = 1,2, 4,9 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 1,0, 8,1 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 4,9, 8,1 Hz, 1 H), 4,81-4,78 (m, 1 H), 3,24-3,06 (m, 2 H), 2,91-2,80 (m, 2 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,83-1,69 (m, 1 H); ES-LCM S *m/z* 188,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (8*S*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (I-8a) e (8*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (I-8b)

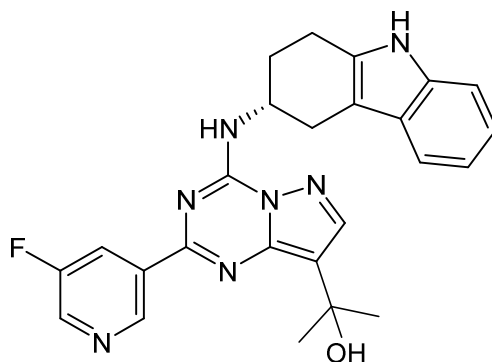


[00233] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (150 mg, 501,35 μmol, 1 eq) em *i*-PrOH (15 mL) foi adicionado DIEA (194,38 mg, 1,50 mmol, 261,97 μL, 3 eq) e 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (140,81 mg, 601,62 μmol, 1,2 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2) para produzir um produto que foi purificado por SFC quiral (coluna:

YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm*30 mm, 5 μ m; fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B %: 55 %-55 %), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (30 mg, 66,65 μ mol, 13,2 % de rendimento, 98,3 % de pureza, SFC: $R_t = 1,536$ min, ee = 97,2 % e $[\alpha]^{22,7}_D = -37,469$, MeOH, c = 0,050 g/100 mL)) que foi obtido como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,56-8,47 (m, 2 H), 8,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz, 1 H), 4,86-4,79 (m, 1 H), 3,48 (dd, $J = 5,3, 15,3$ Hz, 1 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 3,18-2,95 (m, 3 H), 2,42 (m, 1 H), 2,38-2,23 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCM S m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; e o outro enantiômero (30 mg, 67,80 μ mol, 13,5 % de rendimento, 100 % de pureza, SFC: $R_t = 1,724$ min, ee = 98,2 % e $[\alpha]^{22,7}_D = +41,698$, MeOH, c = 0,051 g/100 mL) foi obtido como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,56-8,46 (m, 2 H), 8,24 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 5,0, 8,2$ Hz, 1 H), 4,85-4,81 (m, 1 H), 3,48 (dd, $J = 5,4, 15,2$ Hz, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,18-2,95 (m, 3 H), 2,44 (m, 1 H), 2,38-2,23 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCM S m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

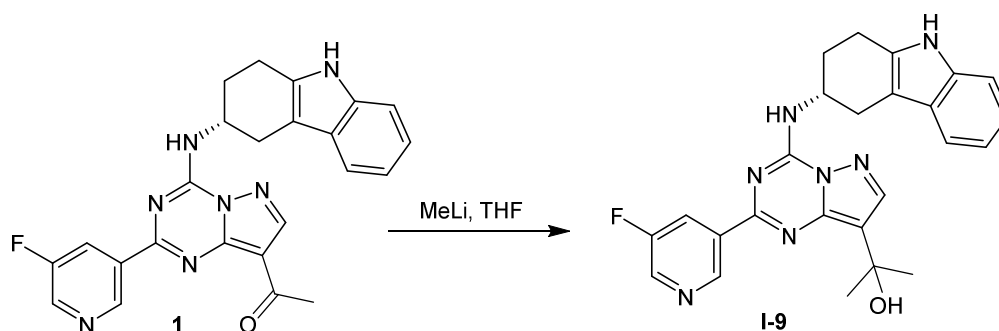
Exemplo 10

Síntese do Composto I-9

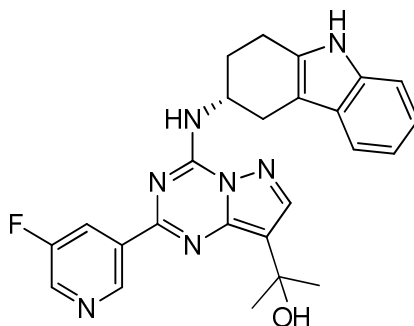


I-9

Esquema Sintético:



Etapa 1: 2-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]propan-2-ol (I-9)

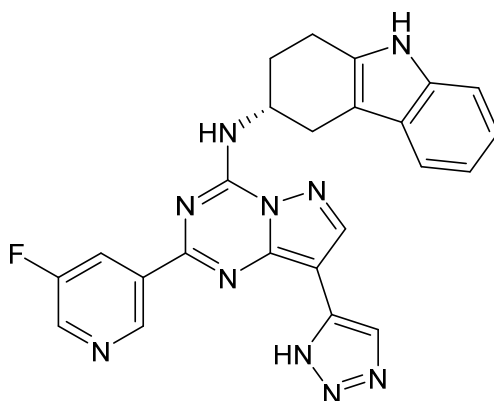


[00234] Ao MeLi (1,4 M, 10 mL, 41,20 eq) foi adicionada uma solução de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona (150 mg, 339,78 μ mol, 1 eq) em THF (10 mL) gota a gota sob atmosfera de N₂ a -30 °C. Em seguida, a mistura foi agitada a -5 °C ~-30 °C durante 10 minutos. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com H₂O (10 mL) e extraída com EtOAc (15 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; fase móvel: [água (0,04 % de NH₃·H₂O + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B %: 55 % - 85 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 2-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]propan-2-ol (25,34 mg, 51,51 μ mol, 15,2 % de rendimento, 93,0 % de pureza, $[\delta]^{23,6}_D = +36,238$ (MeOH, c = 0,100 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 2,8 Hz,

1 H), 8,43-8,38 (m, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,02-4,94 (m, 1 H), 3,41-3,34 (m, 2 H), 3,02-2,92 (m, 3 H), 2,40-2,32 (m, 2 H), 1,76 (s, 6 H); ES-LCMS m/z 458,3 $[M+H]^+$.

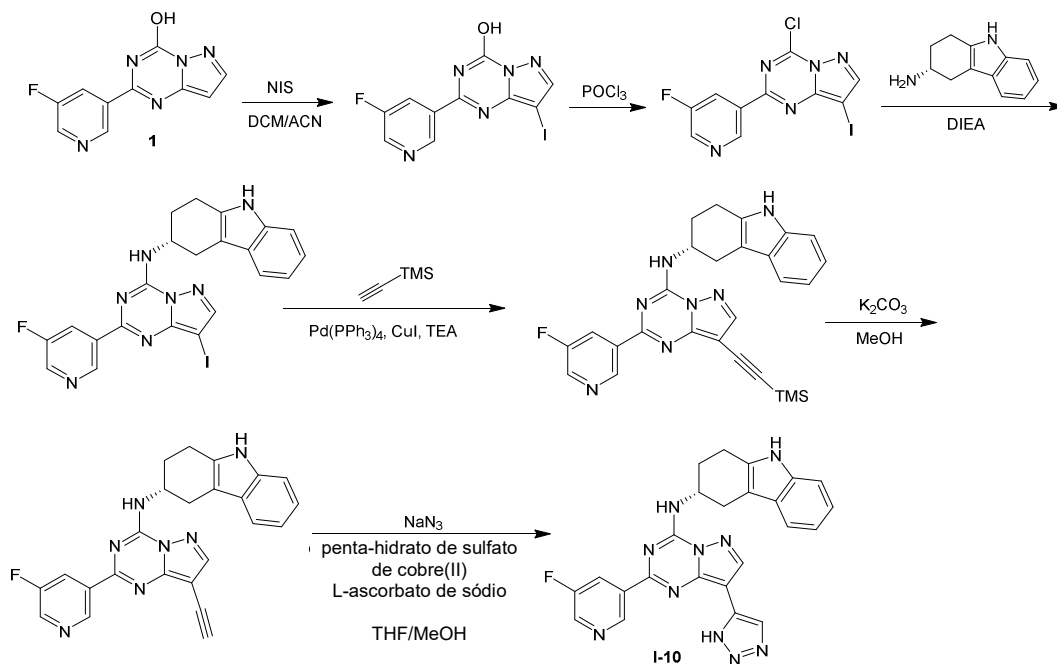
Exemplo 11

Síntese do Composto I-10

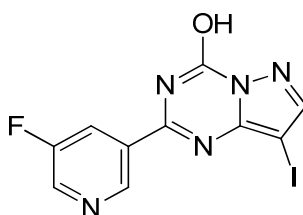


I-10

Esquema Sintético:

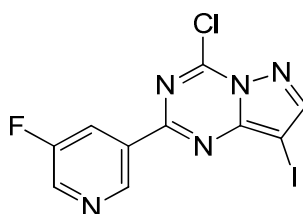


Etapa 1: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol



[00235] A uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (4,50 g, 19,46 mmol, 1 eq) em ACN (30 mL) e DCM (30 mL) foi adicionado NIS (6,57 g, 29,20 mmol, 1,5 eq). A mistura foi agitada a 50 °C durante 3 h sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi filtrada, e a massa foi secada sob pressão reduzida para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (6 g, 15,96 mmol, 82,0 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,13 (s, 1 H), 8,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,33 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H); ES-LCMS *m/z* 358,0 [M+H]⁺.

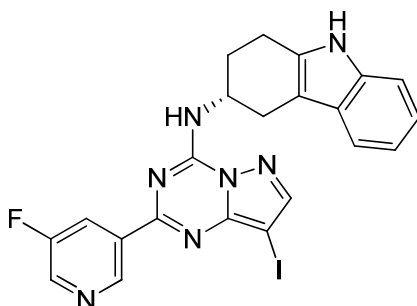
Etapa 2: **4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina**



[00236] Uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (5,9 g, 15,70 mmol, 1 eq) em POCl₃ (173 mL) foi agitada a 130 °C durante 3 h sob atmosfera de N₂. LC-MS mostrou que 40 % de material de partida permaneceu e 42 % de composto desejado foram detectados. A solução foi agitada a 130 °C durante 9 h sob atmosfera de N₂. A mistura foi concentrada e em seguida água gelada (100 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,70) para produzir 4-cloro-2-(5-

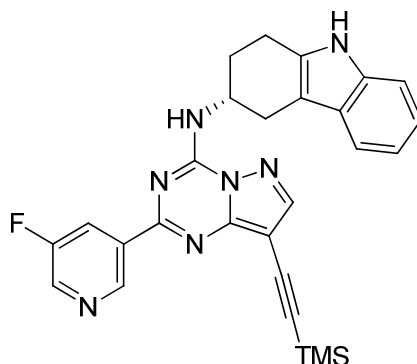
fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (5 g, 9,99 mmol, 63,6 % de rendimento, 75,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 375,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina**



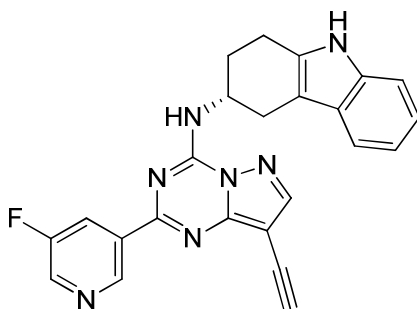
[00237] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (1 g, 2,00 mmol, 1 eq), (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (446,38 mg, 2,40 mmol, 1,2 eq) e DIEA (774,37 mg, 5,99 mmol, 1,04 mL, 3 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foi desgasificada e purgada com N_2 por 3 vezes. A mistura foi agitada a 60 °C durante 3 h sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/(EtOAc:DCM = 4:1) = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (900 mg, 1,59 mmol, 79,8 % de rendimento, 93,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,54-8,49 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 6,83 (J = 8,1 Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,42-3,35 (m, 1 H), 3,07-2,94 (m, 3 H), 2,42-2,31 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 526,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(2-trimetilsililetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-**

hidro-1H-carbazol-3-amina

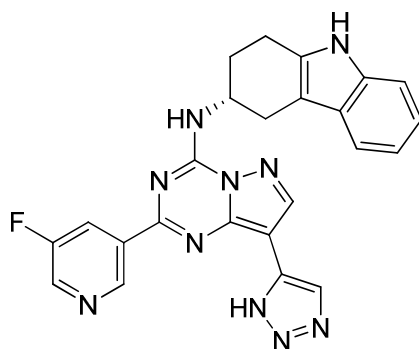
[00238] Uma mistura de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 265,55 μ mol, 1 eq), CuI (10,11 mg, 53,11 μ mol, 0,2 eq), Pd(PPh₃)₄ (30,69 mg, 26,56 μ mol, 0,1 eq) e etinil(trimetil)silano (521,65 mg, 5,31 mmol, 735,76 μ L, 20 eq) em TEA (5 mL) foi desgasificada e purgada com N₂ por 3 vezes. A mistura foi agitada a 70 °C durante 5 h sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-trimetilsililetinil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (120 mg, 205,80 μ mol, 77,5 % de rendimento, 85,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,53 (br s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,48 (*J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,21-7,18 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,00 (m, 3 H), 2,38 (m, 2 H), 0,31 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 496,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: **(3*R*)-*N*-[8-Etinil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina**



[00239] A uma solução de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-trimetilsililetilnil)pirazolo [1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 171,50 μ mol, 1 eq) em MeOH (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (71,11 mg, 514,50 μ mol, 3 eq). A mistura foi agitada a 15 °C durante 2 h sob atmosfera de N_2 . TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) indicou que uma nova mancha principal foi detectada. A mistura foi concentrada e em seguida água (10 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir o resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) para produzir (3*R*)-*N*-[8-etinil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (75 mg, 164,72 μ mol, 96,1 % de rendimento, 93,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,52 (J = 7,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 6,82 (J = 8,1 Hz, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,07-2,93 (m, 3 H), 2,45-2,32 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 424,2 $[M+H]^+$.

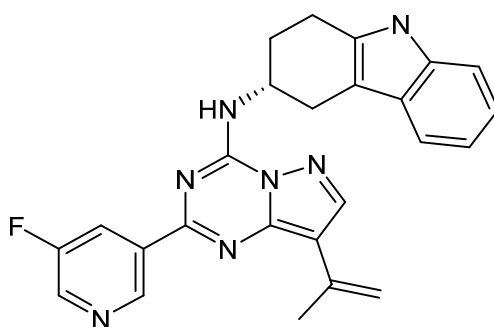
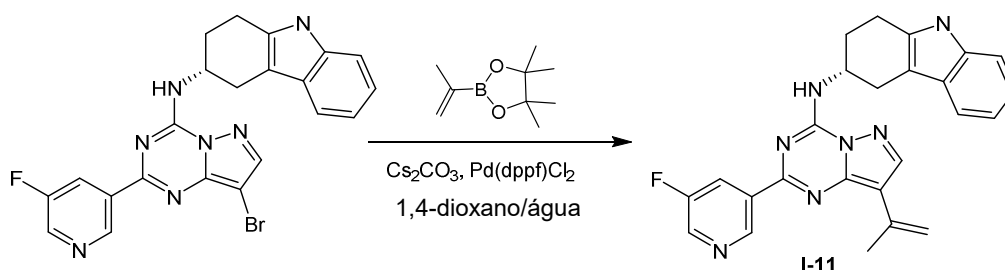
Etapas 6: (3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(1*H*-triazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-10)



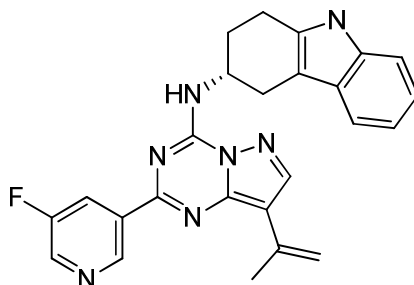
[00240] Uma mistura de (3*R*)-*N*-[8-etil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (75 mg, 164,72 μ mol, 1 eq), sódio; (2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-di-hidroxietil]-4-hidróxi-5-oxo-2*H*-furan-3-olato (39,16 mg, 197,66 μ mol, 1,2 eq), NaN₃ (12,85 mg, 197,66 μ mol, 1,2 eq), CuSO₄ (31,55 mg, 197,66 μ mol, 1,2 eq) e (2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-di-hidroxietil]-3,4-di-hidróxi-2*H*-furan-5-ona (34,81 mg, 197,66 μ mol, 1,2 eq) em THF (3 mL) e MeOH (3 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ por 3 vezes. A mistura foi agitada a 20 °C durante 12 h sob atmosfera de N₂. À mistura foi adicionado DMF (2 mL), e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 45 % - 75 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(1*H*-triazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (24,65 mg, 42,81 μ mol, 26,0 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl, $[\alpha]^{22,3}_D = + 24,965$ (CH₃OH, *c* = 0,050 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 9,17-9,76 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,07-2,91 (m, 3 H), 2,44-2,38 (m, 1 H), 2,31-2,27 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 424,1 [M+H]⁺.

Exemplo 12

Síntese do Composto I-11

**I-11****Esquema Sintético:**

Etapa 1: (3R)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-11)

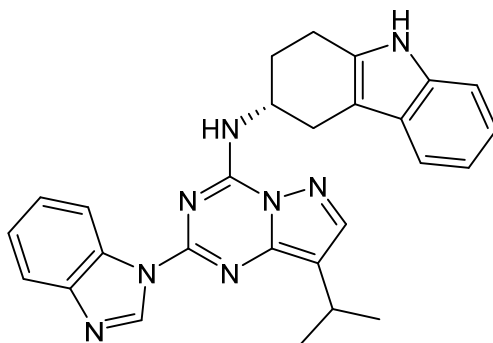


[00241] A uma solução de (3R)-N-[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il] -2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (320 mg, 669,01 μ mol, 1 eq) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (2 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (653,93 mg, 2,01 mmol, 3 eq), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (168,63 mg, 1,00 mmol, 1,5 eq) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (48,95 mg, 66,90 μ mol, 0,1 eq) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi desgaseificada e purgada com N_2 por três vezes e agitada a 110 °C durante 30 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), filtrada através de uma almofada de celite, secada em Na_2SO_4 , e o filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel

flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il] -2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (130 mg, 286,33 μ mol, 42,8 % de rendimento, 96,8 % de pureza, $[\alpha]^{24,7}_D$ = + 6,152, MeOH, c = 0,100 g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,50-8,43 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,39-7,24 (m, 2 H), 7,07-6,89 (m, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 3,15-2,85 (m, 4 H), 2,31-2,12 (m, 5 H); ES-LCMS m/z 440,2 $[M+H]^+$.

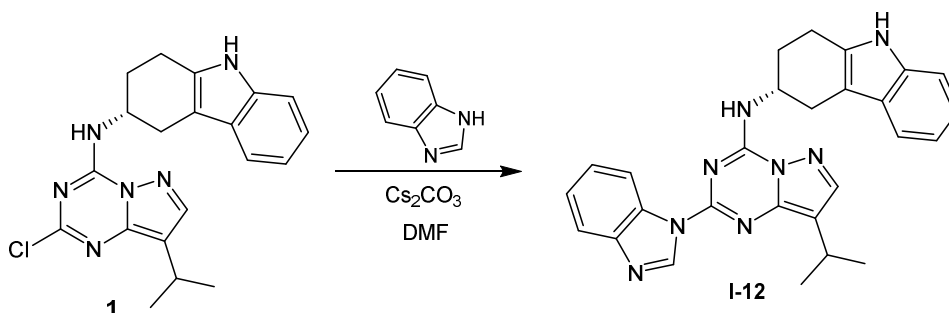
Exemplo 13

Síntese do Composto I-12

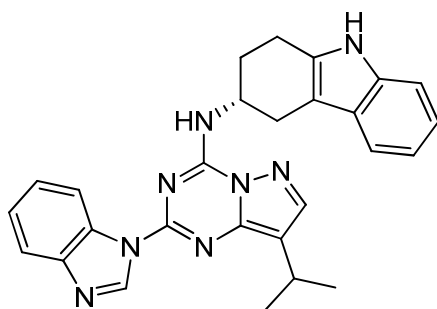


I-12

Esquema Sintético:



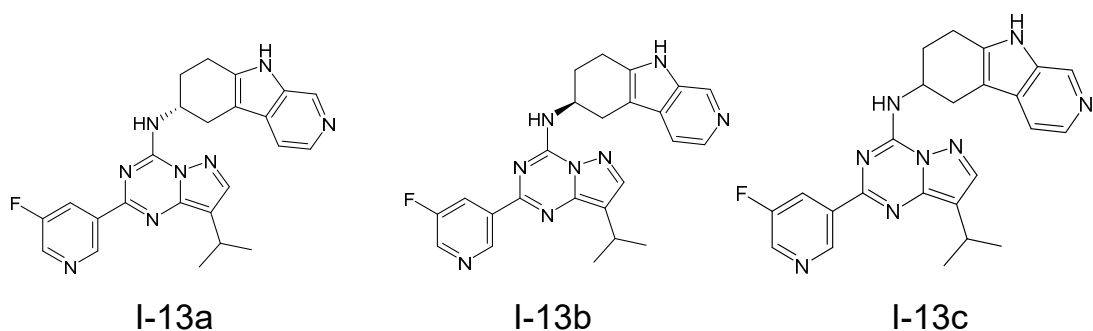
Etapa 1: (3*R*)-*N*-[2-(Benzimidazol-1-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-12)



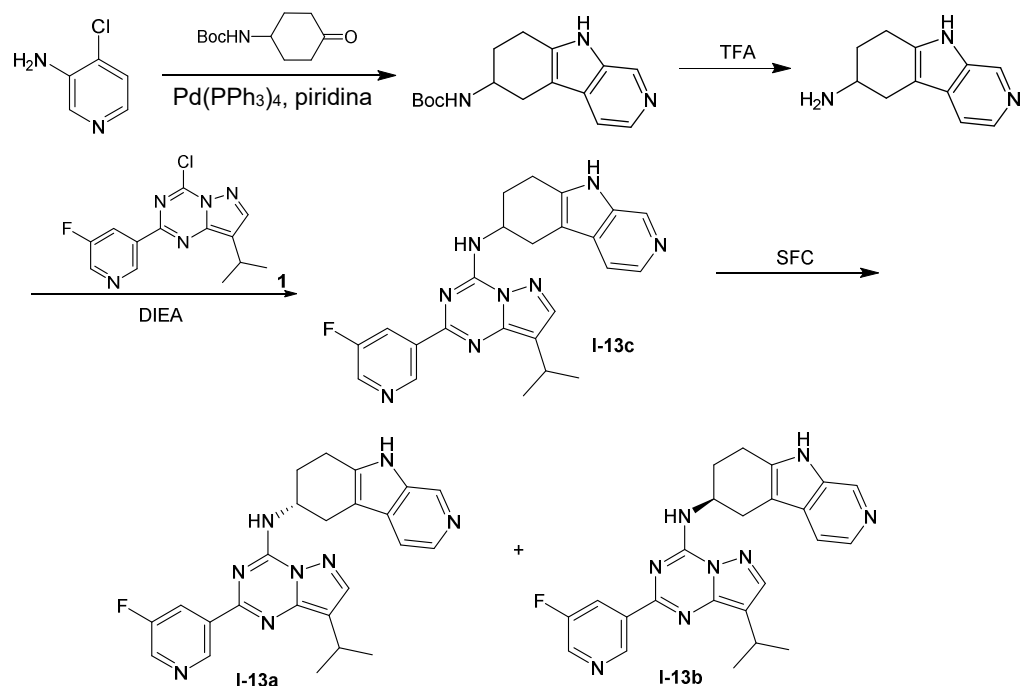
[00242] A uma solução de (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 182,69 μ mol, 1 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados benzimidazol (215,82 mg, 1,83 mmol, 10 eq) e Cs_2CO_3 (178,57 mg, 548,06 μ mol, 3 eq). A mistura foi agitada a 130 °C durante 1 h sob micro-ondas (1 bar). A mistura foi concentrada e em seguida EtOAc (30 mL) foi adicionado. A mistura foi extraída com água (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com LiCl aq. 5 % (20 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 65 % - 95 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[2-(benzimidazol-1-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (30 mg, 60,12 μ mol, 32,9 % de rendimento, 100 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{22,3}_{\text{D}} = + 31,274$ (MeOH, $c = 0,047$ g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,81 (s, 1 H), 8,90-8,81 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,86-7,79 (m, 1 H), 7,64-7,54 (m, 2 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,00-6,91 (m, 1 H), 4,84-4,80 (m, 1 H), 3,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 3,29-3,22 (m, 1 H), 3,15-2,89 (m, 3 H), 2,40 (s, 1 H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 1,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCM S m/z 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 14

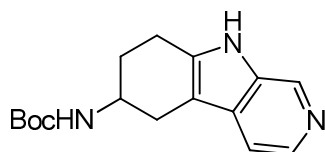
Síntese do Composto I-13a, I-13b e I-13c



Esquema Sintético:



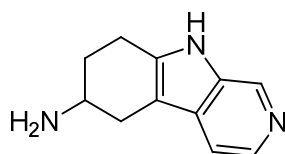
Etapa 1: *tert*-Butil *N*-(6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-il)carbamato.



[00243] A uma mistura de 4-cloropiridin-3-amina (1 g, 7,78 mmol, 1 eq) em piridina (5 mL) foi adicionado *tert*-butil *N*-(4-oxociclohexil)carbamato (1,99 g, 9,33 mmol, 1,99 mL, 1,2 eq) e Pd(PPh₃)₄ (179,77 mg, 155,57 μmol, 0,02 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada no micro-ondas a 160 °C durante 2 h sob atmosfera de N₂. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. A mistura foi diluída com H₂O (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mL x

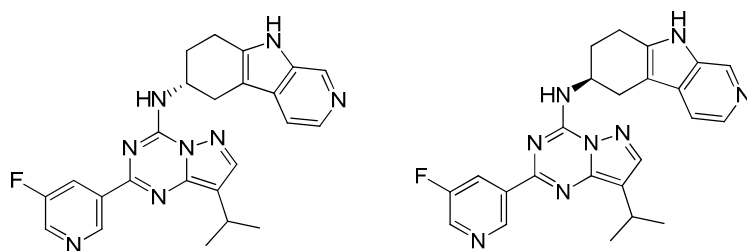
3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 a 10/1, TLC: CH₂Cl₂/MeOH = 10/1, R_f = 0,1) para produzir *tert*-butil *N*-(6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-il)carbamato (250 mg, 600,3 µmol, 7,7 % de rendimento, 69,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 2,90-2,82 (m, 2 H), 2,39-2,22 (m, 2 H), 1,97-1,85 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 288,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: 6,7,8,9-Tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-amina.



[00244] A uma mistura de *tert*-butil *N*-(6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-il)carbamato (200 mg, 480,24 µmol, 1 eq) em DCM (6 mL) foi adicionado TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 56,25 eq). A mistura foi agitada a 16 °C durante 1h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-amina (200 mg, 464,71 µmol, 96,8 % de rendimento, 70,0 % de pureza, TFA) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,88 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 3,78-3,70 (m, 1 H), 3,19-3,13 (m, 2 H), 2,86 (dd, *J* = 9,0, 15,4 Hz, 1 H), 2,41-2,35 (m, 1 H), 2,17-2,06 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 188,0 [M+H]⁺.

Etapas 3: (6*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-amina (I-13a) e (6*S*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-amina (I-13b)

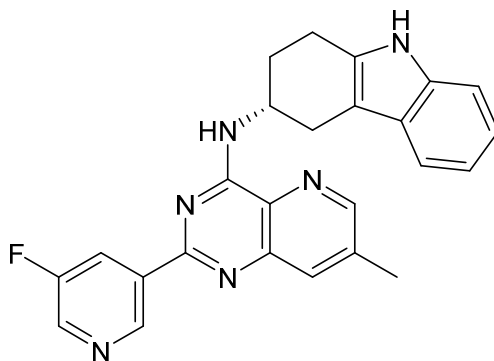


[00245] A uma mistura de 6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-amina (200 mg, 747,70 μ mol, 1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo [1,5-*a*][1,3,5]triazina (197,16 mg, 598,16 μ mol, 0,8 eq) e DIEA (483,18 mg, 3,74 mmol, 651,18 μ L, 5 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 3 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 45 % - 75 %, 8 min e coluna SFC : DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m); fase móvel: [0,1 % de NH₃H₂O IPA]; B %: 30 % - 30 %). A fração desejada foi concentrada sob pressão reduzida e liofilizada para produzir um enantiômero (12,89 mg, 28,43 μ mol, 3,8 % de rendimento, 97,6 % de pureza, SFC: Rt = 6,022, ee = 99,400 %, $[\alpha]^{23,2}_D = + 20,575$ (MeOH, c = 0,020 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,37 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,49-8,45 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,86-4,86 (m, 1 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,27-3,17 (m, 1 H), 3,14-2,89 (m, 3 H), 2,42 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 2,32-2,21 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 443,3 [M+H]⁺; e o outro enantiômero (16,05 mg, 35,35 μ mol, 4,7 % de rendimento, 97,5 % de pureza, SFC: Rt = 6,671, ee = 98,746 %, $[\alpha]^{23,2}_D = - 25,506$ (MeOH, c = 0,020 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,36 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,87-4,87 (m, 1 H), 3,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1

H), 3,15-2,88 (m, 3 H), 2,41 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 2,33-2,19 (m, 1 H), 1,39 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 443,3 $[M+H]^+$.

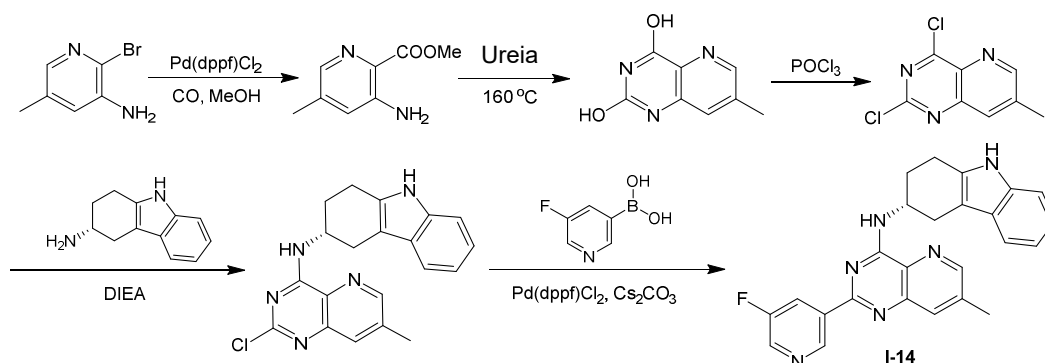
Exemplo 15

Síntese do Composto I-14

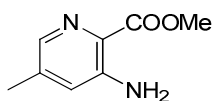


I-14

Esquema Sintético:



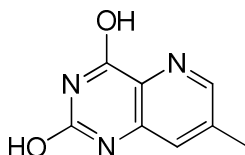
Etapa 1: Metil 3-amino-5-metil-piridina-2-carboxilato



[00246] A uma solução de 2-bromo-5-metil-piridin-3-amina (3 g, 16,04 mmol, 1 eq) em MeOH (10 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (1,17 g, 1,60 mmol, 0,1 eq) e TEA (1,62 g, 16,04 mmol, 2,23 mL, 1 eq). A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com CO várias vezes. A mistura foi agitada sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)) a 50 °C durante 48 hr. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, De PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,53) para produzir metil 3-amino-5-metil-piridina-2-carboxilato (1,5 g, cru)

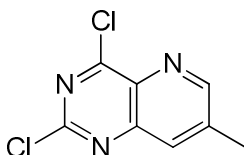
como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H); ES-LCMS m/z 167,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 7-Metilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol



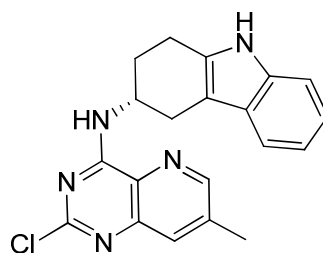
[00247] Uma mistura de metil 3-amino-5-metil-piridina-2-carboxilato (1,5 g, 9,03 mmol, 1 eq) e ureia (2,71 g, 45,13 mmol, 2,42 mL, 5 eq) foi agitada a 160 °C durante 12 hr. A mistura foi diluída com água (20 mL) e EtOH (30 mL), agitada a 20 °C durante 30 min, em seguida filtrada e lavada com água (20 mL) e EtOH (30 mL x 3) para produzir 7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (381 mg, 1,94 mmol, 21,44 % de rendimento, 90 % de pureza) como um sólido cinza que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,18 (br s, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H); ES-LCMS m/z 178,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2,4-Dicloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina



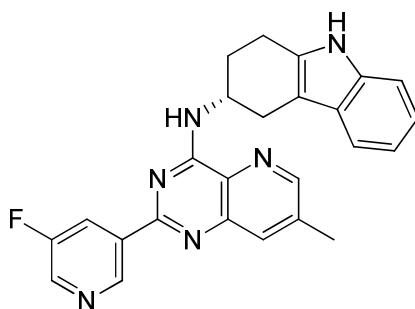
[00248] Uma mistura de 7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (150 mg, 762,02 μmol , 1 eq), DIEA (984,86 mg, 7,62 mmol, 1,33 mL, 10 eq) e POCl_3 (1,17 g, 7,62 mmol, 708,14 μL , 10 eq) em tolueno (10 mL) foi agitada a 110 °C durante 2 hr. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 2,4-dicloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina (170 mg, cru) como um sólido preto que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,98 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 2,70 (s, 3 H); ES-LCMS m/z 213,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: (3R)-N-(2-cloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina



[00249] Uma mistura de 2,4-dicloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina (90 mg, 420,46 μmol , 1 eq), (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (86,14 mg, 462,51 μmol , 1,1 eq), e DIEA (54,34 mg, 420,46 μmol , 73,24 μL , 1 eq) em MeCN (10 mL) foi agitada a 70 °C durante 1 hr. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , De PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,68) para produzir (3*R*)-*N*-(2-cloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (74 mg, 183,05 μmol , 43,53 % de rendimento, 90 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22-7,08 (m, 2 H), 4,94-4,83 (m, 1 H), 3,34-3,28 (m, 1 H), 3,04-2,83 (m, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 364,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-14)

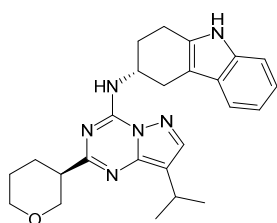


[00250] Uma mistura de (3*R*)-*N*-(2-cloro-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro -1*H*-carbazol-3-amina (74 mg, 183,05 μmol , 1 eq), ácido (5-fluoro-3-piridil)borônico (30,95 mg, 219,66 μmol , 1,2 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13,39 mg, 18,30 μmol , 0,1 eq) e Cs_2CO_3

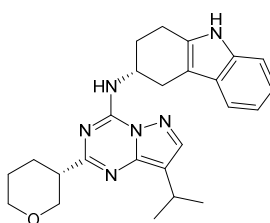
(119,28 mg, 366,09 μmol , 2 eq) em 1,4-dioxano (2 mL) e H_2O (0,5 mL) foi agitada a 100 °C durante 0,5 hr sob micro-ondas (1 bar). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 50 % - 80 %, 8 min) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (17,82 mg, 41,41 μmol , 22,6 % de rendimento, 98,6 % de pureza, $[\alpha]^{23,3}_{\text{D}} = +13,629$ (MeOH, $c = 0,071 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,34 (s, 1 H), 8,83 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1 H), 8,77 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1 H), 8,57-8,48 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1 H), 7,05 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1 H), 7,01-6,92 (m, 1 H), 5,18-5,03 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,04-2,95 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,45-2,29 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 16

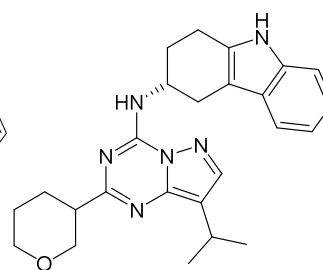
Síntese dos Compostos I-15a, I-15b e I-15c



I-15a

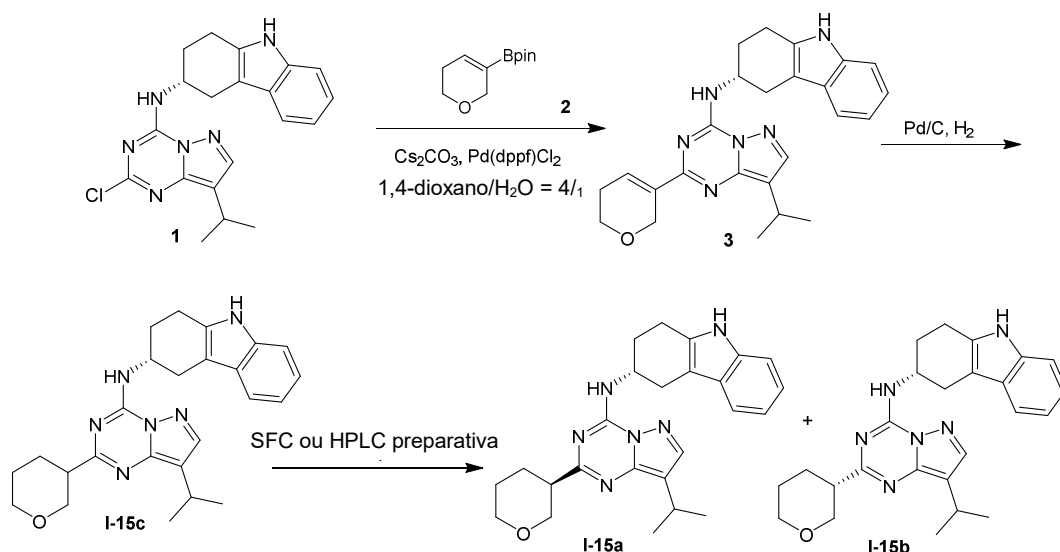


I-15b

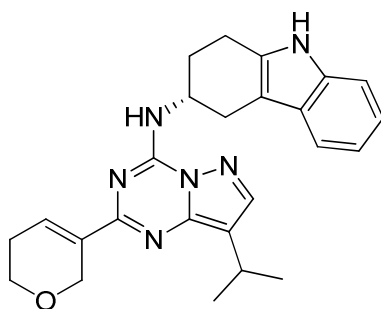


I-15c

Esquema Sintético:



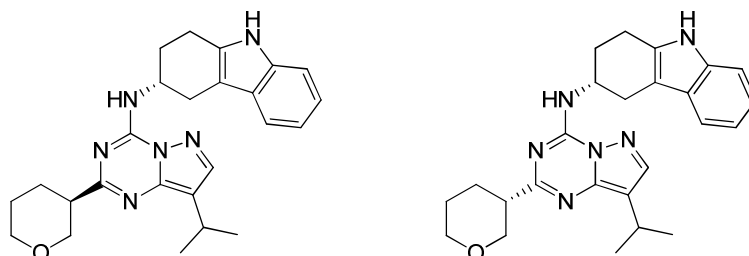
Etapa 1: **(3R)-N-[2-(3,6-di-hidro-2H-piran-5-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina**



[00251] A uma suspensão de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (100 mg, 258,88 μmol , 1 eq), Pd(dppf)Cl_2 (18,94 mg, 25,89 μmol , 0,1 eq) e Cs_2CO_3 (253,04 mg, 776,64 μmol , 3 eq) em 1,4-dioxano (2 mL) e H_2O (0,5 mL) foi adicionado 2-(5,6-di-hidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (108,77 mg, 517,76 μmol , 2 eq). A mistura foi agitada sob micro-ondas a 110 °C durante 0,5 h. A mistura foi concentrada e água (10 mL) foi adicionada e extraída com EtOAc (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (de PE puro para PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc =

3/1, $R_f = 0,45$) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(3,6-di-hidro-2*H*-piran-5-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (90 mg, 189,02 μ mol, 73,0 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,36-7,30 (m, 2 H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 7,13-7,07 (m, 1 H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 3,84 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,32 (dd, $J = 5,3, 15,5$ Hz, 1 H), 3,18 (td, $J = 7,0, 13,9$ Hz, 1 H), 2,99-2,91 (m, 2 H), 2,86 (dd, $J = 7,3, 15,7$ Hz, 1 H), 2,39 (d, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-tetra-hidropiran-3-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-15a) e (3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-15b)

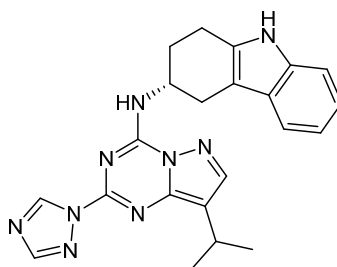


[00252] A uma solução de (3*R*)-*N*-[2-(3,6-di-hidro-2*H*-piran-5-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 147,01 μ mol, 1 eq) em MeOH (3 mL) e EtOAc (3 mL) foi adicionado Pd/C (40 mg, 147,01 μ mol, 10 % de pureza, 1,00 eq). A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com H_2 várias vezes. A mistura foi agitada sob H_2 (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 20 °C durante 1 h. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo também foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 45 % - 45 %) para produzir Pico 1 e Pico 2. Um desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi dis-

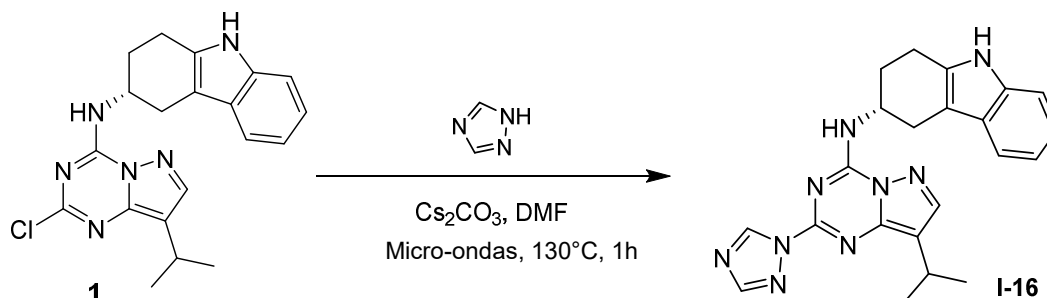
solvido em MeCN (30 mL) e H₂O (10 mL) em seguida liofilizado para produzir um enantiômero (20,33 mg, 45,85 µmol, 18,3 % de rendimento, 97,1 % de pureza. SFC: R_t = 1,734 min, ee = 100 %. $[\alpha]^{24,5}_D = -7,141$, THF, c = 0,080 g/100 mL) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 7,13-7,07 (m, 1 H), 6,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,73 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 3,55-3,43 (m, 1 H), 3,30 (dd, *J* = 5,1, 15,2 Hz, 1 H), 3,20 (q, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,05-2,82 (m, 4 H), 2,35-2,18 (m, 3 H), 1,99-1,87 (m, 1 H), 1,80-1,70 (m, 2 H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 431,3 [M+H]⁺. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi dissolvido em MeCN (30 mL) e H₂O (10 mL) em seguida liofilizado para produzir o outro enantiômero (22,05 mg, 51,05 µmol, 20,4 % de rendimento, 99,7 % de pureza. SFC: R_t = 2,283 min, ee = 100 %. $[\alpha]^{24,6}_D = -22,626$, THF, c = 0,082 g/100 mL) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 7,14-7,07 (m, 1 H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 3,97 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 3,73 (t, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,48 (dt, *J* = 3,5, 10,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, *J* = 5,3, 15,3 Hz, 1 H), 3,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,04-2,84 (m, 4 H), 2,32-2,17 (m, 3 H), 1,98-1,86 (m, 1 H), 1,82-1,71 (m, 2 H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 431,3 [M+H]⁺.

Exemplo 17

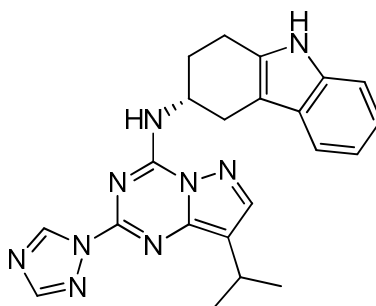
Síntese do Composto I-16



I-16

Esquema Sintético:

Etapa 1: (3R)-N-[8-Isopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-16)

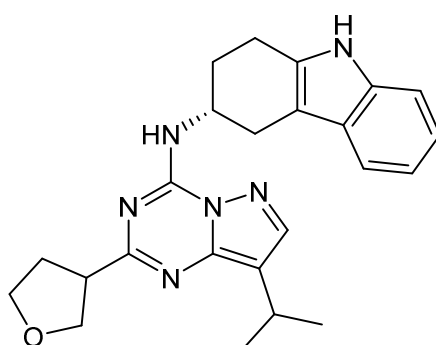


[00253] A uma solução agitada de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (70 mg, 182,69 μmol , 1 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (178,57 mg, 548,06 μmol , 3 eq) e 1H-1,2,4-triazol (126,17 mg, 1,83 mmol, 10 eq). A mistura de reação foi agitada a 130 °C durante 1 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada, e o pH do filtrado foi ajustado em 7-8 por solução de HCl aq. 1 N e diluída com MeOH (2 mL) para purificar por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 58 % - 78 %, 8 min) para produzir um resíduo que foi repurificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 58 % - 78 %, 8 min) para remover DMSO residual. A fração desejada foi liofilizada para produzir (3R)-N-[8-isopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (24,31 mg, 52,79 μmol , 28,9 % de rendimento, 97,7 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{25,9}_{\text{D}} = +$

15,468, MeOH, c = 0,053 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,98-6,92 (m, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 3,30-3,23 (m, 2 H), 3,13-3,01 (m, 1 H), 2,99-2,87 (m, 2 H), 2,40-2,17 (m, 2 H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 414,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

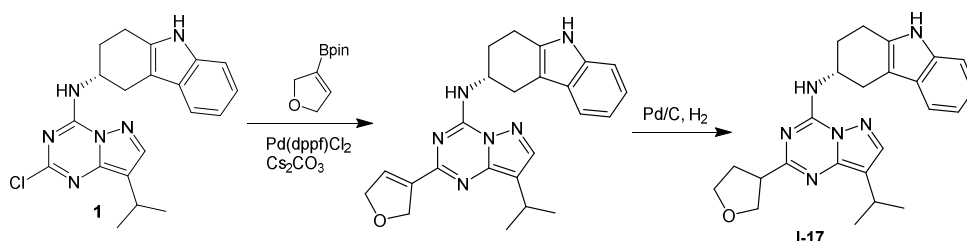
Exemplo 18

Síntese do Composto I-17

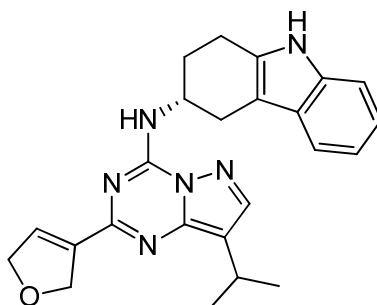


I-17

Esquema Sintético:



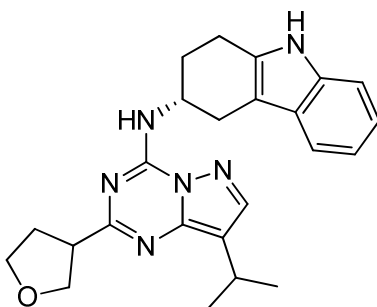
Etapa 1: (3*R*)-*N*-[2-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00254] (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (200 mg, 517,76 μmol , 1 eq),

2-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (203,01 mg, 1,04 mmol, 2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (37,88 mg, 51,78 µmol, 0,1 eq) e Cs₂CO₃ (506,09 mg, 1,55 mmol, 3 eq) em 1,4-dioxano (3 mL) e H₂O (1 mL) foram absorvidos em um tubo de micro-ondas e em seguida purgados com N₂ durante 1 min. O tubo selado foi aquecido a 110 °C durante 1 h sob micro-ondas (1 bar). A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE puro para PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (90 mg, 214,31 µmol, 41,4 % de rendimento, 98,7 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 7,14-7,08 (m, 1 H), 6,93 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 5,10 (dt, *J* = 2,1, 5,0 Hz, 2 H), 4,91 (dt, *J* = 1,9, 5,0 Hz, 2 H), 4,85-4,76 (m, 1 H), 3,33 (dd, *J* = 5,0, 15,6 Hz, 1 H), 3,20 (td, *J* = 7,0, 13,9 Hz, 1 H), 2,99-2,84 (m, 3 H), 2,37-2,21 (m, 2 H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 415,2 [M+H]⁺.

Etapas 2: (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-tetra-hidrofuran-3-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-17)

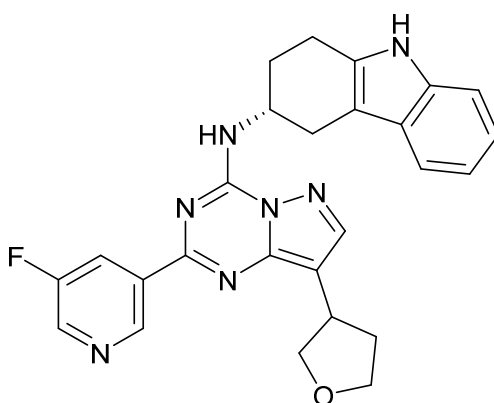


[00255] A uma mistura de (3*R*)-*N*-[2-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5] triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (80 mg, 190,49 µmol, 1 eq) e NH₃·H₂O (23,85 mg, 190,49 µmol, 26,20 µL, 28 % de pureza, 1 eq) em MeOH (10 mL) e EtOAc (10 mL) foi adicionado Pd/C (120 mg, 10 % de pureza). A mis-

tura de reação foi agitada a 25 °C sob atmosfera de H₂ (1,05 kg/cm² (15 psi)) durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 % - 85 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-tetra-hidrofuran-3-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5] triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (29,14 mg, 63,50 µmol, 33,3 % de rendimento, 98,7 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{27,0}_D = + 14,485$ (MeOH, *c* = 0,095 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 8,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,04-6,99 (m, 1 H), 6,97-6,90 (m, 1 H), 4,58 (dd, *J* = 4,9, 8,7 Hz, 1 H), 4,07-4,02 (m, 1 H), 3,94-3,73 (m, 3 H), 3,49-3,45 (m, 1 H), 3,19-3,01 (m, 2 H), 2,95-2,82 (m, 3 H), 2,35-2,25 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 3 H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 417,2 [M+H]⁺.

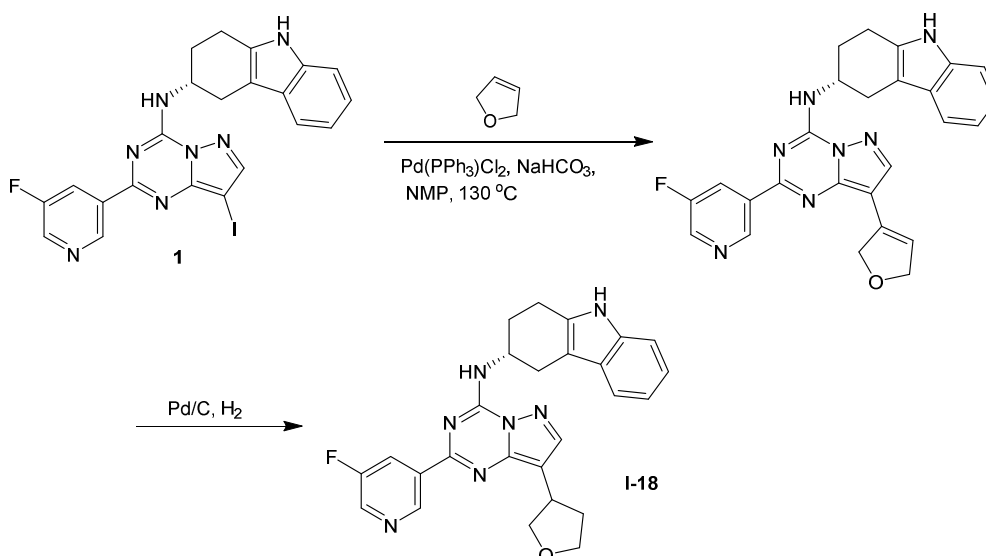
Exemplo 19

Síntese do Composto I-18

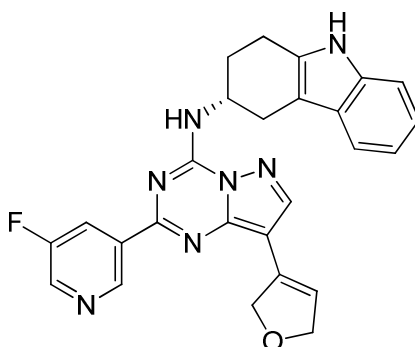


I-18

Esquema Sintético:



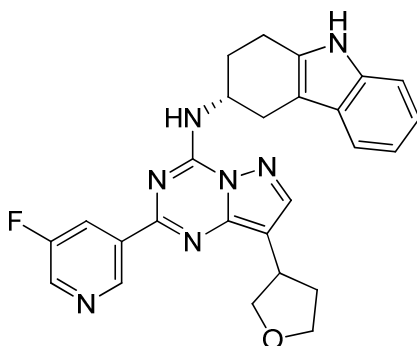
Etapa 1: **(3R)-N-[8-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina**



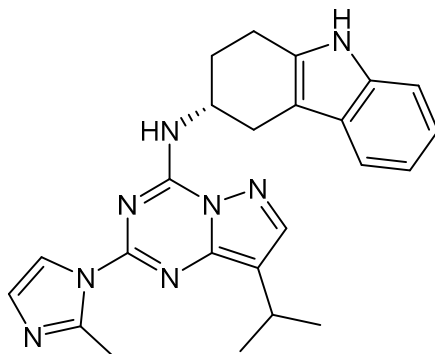
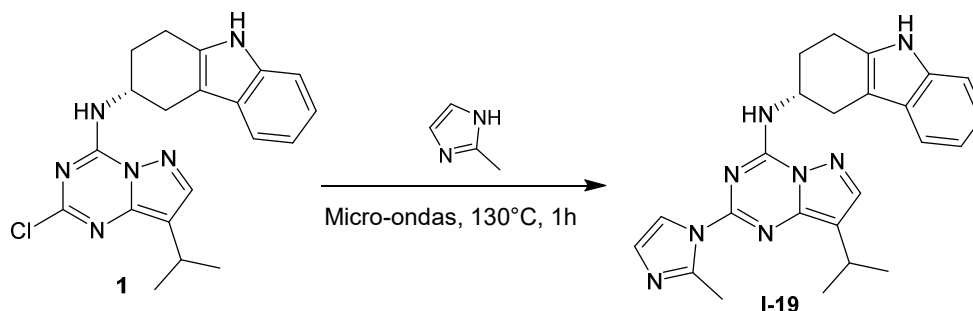
[00256] Uma mistura de (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il] -2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (150 mg, 265,55 μmol , 1 eq), 2,5-di-hidrofurano (18,61 mg, 265,55 μmol , 20,08 μL , 1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18,64 mg, 26,56 μmol , 0,1 eq), NaHCO_3 (37,93 mg, 451,44 μmol , 17,56 μL , 1,7 eq) em NMP (1 mL) foi agitada a 130 °C durante 2 hr sob N_2 . (1 bar). A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi diluído com água (50 mL), extraído com EtOAc (50 mL x 3), lavado com salmoura (50 mL), secado em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , De PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,46) para produzir (3R)-N-[8-(2,5-di-hidrofuran-

3-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (50 mg, cru) como um sólido amarelo. ES-LCMS m/z 468,2 $[M+H]^+$.

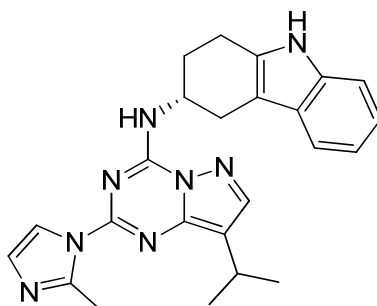
Etapa 2: (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-tetra-hidrofuran-3-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-18)



[00257] Uma mistura de (3*R*)-*N*-[8-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (22,50 mg, 48,13 μ mol, 1 eq) e Pd/C (0,05 mg, 10 % de pureza) em THF (10 mL) foi agitada a 25 °C durante 0,5 hr sob H_2 (1,05 kg/cm² (15 psi)). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 60 % - 90 %, 8 min) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-tetra-hidrofuran-3-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (15,53 mg, 33,08 μ mol, 68,73 % de rendimento, 100 % de pureza, $[\alpha]^{26,7}_D = +12,889$ (MeOH, $c = 0,104$ g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (br s, 1 H), 8,62-8,53 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 4,83-4,80 (m, 1 H), 4,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,12-4,10 (m, 1 H), 4,03-3,95 (m, 1 H), 3,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,75-3,74 (m, 1 H), 3,29-3,27 (m, 1 H), 3,11-2,88 (m, 3 H), 2,50-2,36 (m, 2 H), 2,32-2,19 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 470,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 20**Síntese do Composto I-19****I-19****Esquema Sintético:**

Etapa 1: **(3R)-N-[8-Isopropil-2-(2-metilimidazol-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-19)**

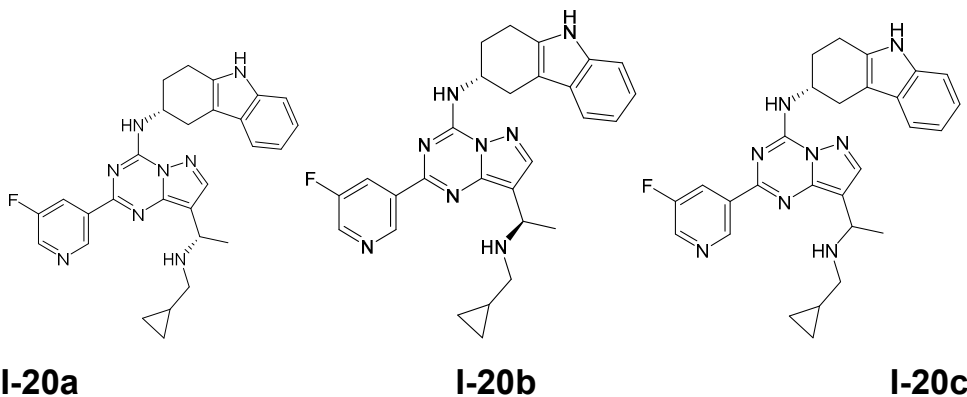


[00258] A uma solução de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (90 mg, 234,88 μ mol, 1 eq) e 2-metil-1H-imidazol (192,85 mg, 2,35 mmol, 10 eq) em DMF (3 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (229,59 mg, 704,64 μ mol, 3 eq) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi desgaseificada e purgada com N_2 por três vezes e agitada a 130 °C durante 1 h sob micro-ondas. A mistura foi filtrada e lavada com MeOH (5 mL). O filtrado foi concen-

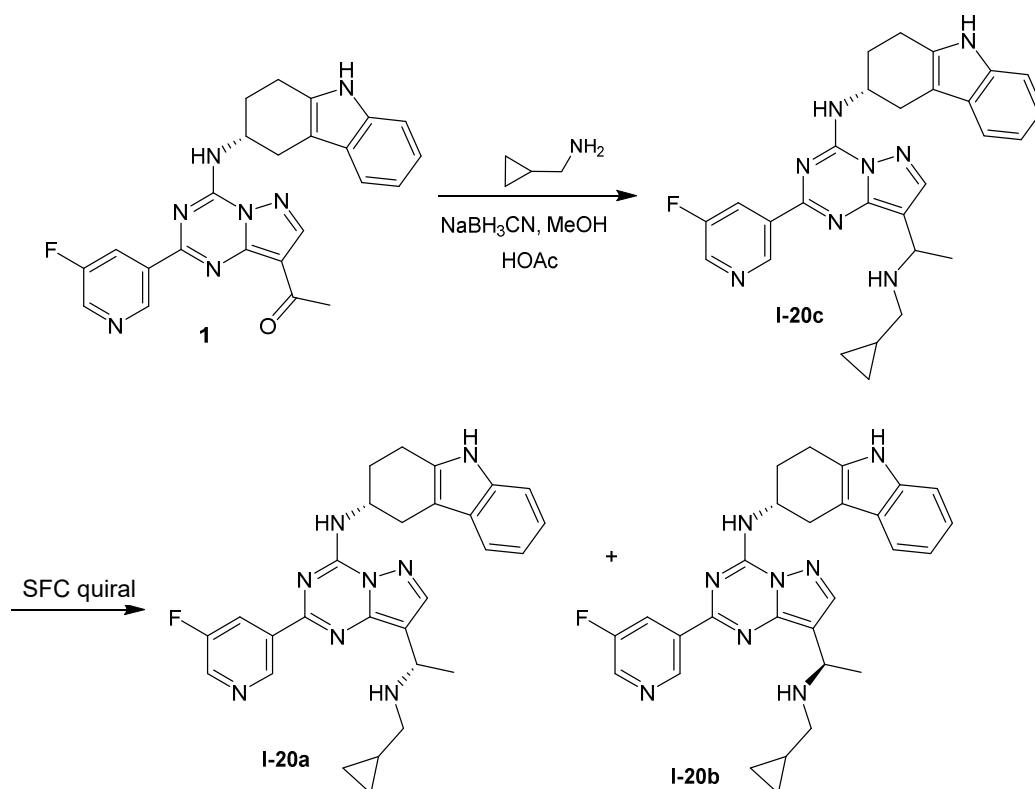
trado para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 um; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 20 % - 84 %, 7 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir (3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(2-metilimidazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (54 mg, 116,64 μ mol, 49,6 % de rendimento, 100,0 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{24,2}_D = + 19,276$, (MeOH, $c = 0,101$ g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 3,30-3,14 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 3,06-2,88 (m, 3 H), 2,43-2,19 (m, 2 H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 21

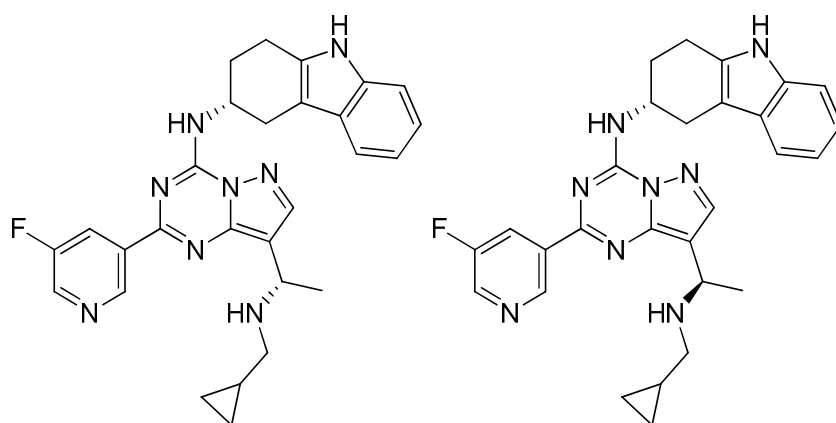
Síntese dos Compostos I-20a, I-20b e I-20c



Esquema Sintético:



Etapa 1: (3*R*)-*N*-[8-[(1*S*)-1-(Ciclopropilmetilamino)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-20a) e (3*R*)-*N*-[8-[(1*R*)-1-(Ciclopropilmetilamino)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-20b)



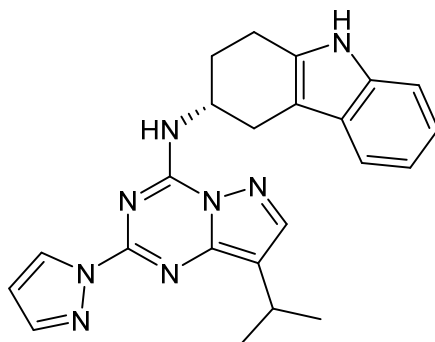
[00259] Uma mistura de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona (200 mg, 453,04 μ mol, 1 eq), ciclopropilmetanamina (161,10 mg, 2,27 mmol, 5 eq) e $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (386,28 mg, 1,36 mmol, 401,13 μ L, 3 eq) em THF (20 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 por 3 vezes,

em seguida a mistura foi agitada a 90 °C durante 12 h sob atmosfera de N₂. NaBH₄ (68,56 mg, 1,81 mmol, 4 eq) foi adicionado à mistura acima. A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (EtOAc/MeOH = 5/2, TLC: EtOAc/MeOH = 5/1, R_f = 0,40) para produzir um resíduo que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvel: [0,1 % de NH₃H₂O EtOH]; B %: 40 % - 40 %). A solução, depois da separação, foi concentrada para proporcionar os produtos crus que foram purificados por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 µm; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 35 % - 65 %, 10 min) duas vezes, seguido por liofilização para produzir um enantiômero (31,88 mg, 55,98 µmol, 12,3 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: R_t = 4,583 min, ee = 99,4 % e $[\alpha]^{25,5}_D = + 11,005$, MeOH, c = 0,049 g/100 mL) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,77-8,66 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,00-6,93 (m, 1 H), 4,84 (m, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 3,14-2,89 (m, 4 H), 2,78 (dd, J = 7,9, 13,1 Hz, 1 H), 2,47-2,23 (m, 2 H), 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,20-1,08 (m, 1 H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,42-0,28 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 426,2 [M-C₄H₈NH]⁺; e o outro enantiômero (29,55 mg, 51,89 µmol, 11,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: R_t = 4,980 min, ee = 96,9 % e $[\alpha]^{25,6}_D = + 39,076$, MeOH, c = 0,050 g/100 mL) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,73 (td, J = 2,1, 9,5 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,86-4,82 (m, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 3,14-2,92 (m, 4 H), 2,78 (dd, J = 7,9, 12,8 Hz, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,34-2,24 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,19-1,08 (m, 1 H), 0,69 (d, J =

8,1 Hz, 2 H), 0,42-0,28 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 426,2 $[M-C_4H_8NH]^+$.

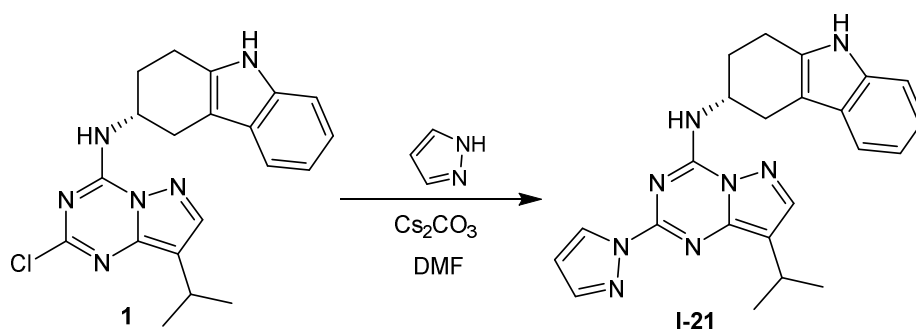
Exemplo 22

Síntese do Composto I-21

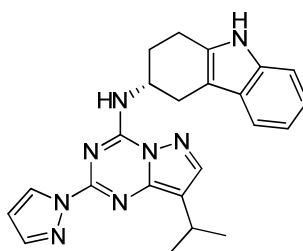


I-21

Esquema Sintético:



Etapa 1: **(3R)-N-(8-isopropil-2-pirazol-1-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-21)**

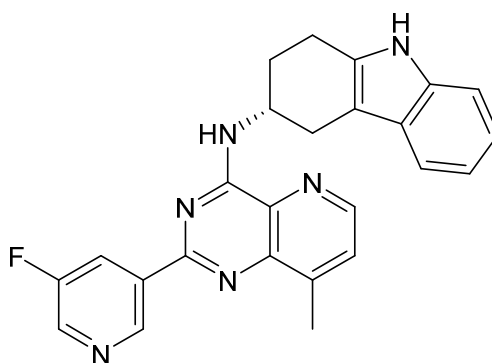


[00260] A uma solução de (3R)-N-(2-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9 -tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (70 mg, 182,69 μ mol, 1 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados 1H-pirazol (124,37 mg, 1,83 mmol, 10 eq) e Cs_2CO_3 (178,57 mg, 548,06 μ mol, 3 eq). A mistura foi agitada a 130 °C durante 1 h sob micro-ondas (1 bar). A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por

HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 60 % - 90 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-pirazol-1-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (30 mg, 66,82 μ mol, 36,6 % de rendimento, 100 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{25,6}_D = +15,272$, MeOH, $c = 0,056$ g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,03-6,97 (m, 1 H), 6,95-6,90 (m, 1 H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 2,6$ Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 3,18-3,07 (m, 2 H), 2,99-2,82 (m, 3 H), 2,26-2,14 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); ES-LCM S m/z 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

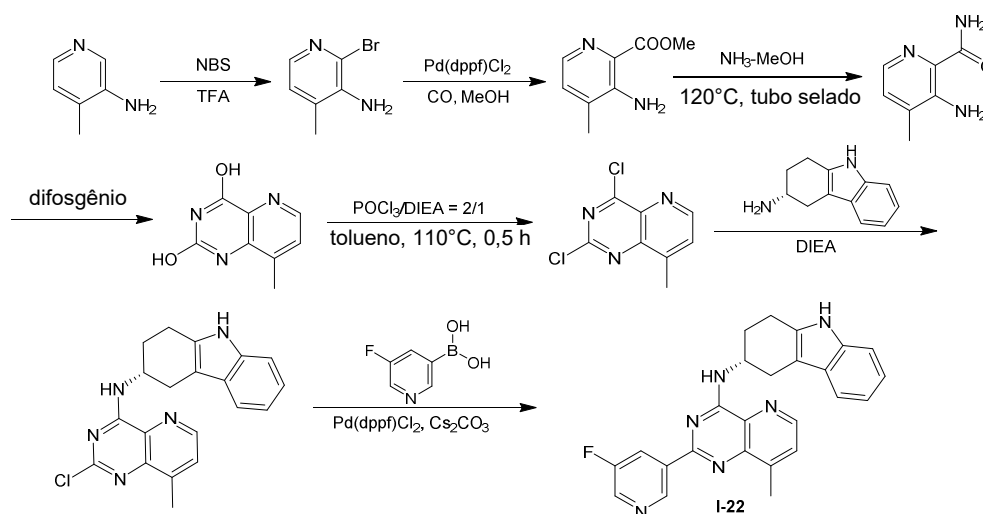
Exemplo 23

Síntese do Composto I-22

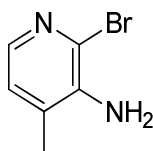


I-22

Esquema Sintético:

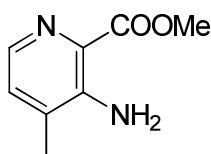


Etapa 1: 2-Bromo-4-metil-piridin-3-amina



[00261] A uma solução agitada de 4-metilpiridin-3-amina (3 g, 27,74 mmol, 1 eq) em TFA (40 mL) foi adicionado NBS (5,43 g, 30,52 mmol, 1,1 eq) lentamente sob banho com água gelada. A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com água (150 mL), pH ajustado em 9 por solução de NaOH 10 % e extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45) para produzir 2-bromo-4-metilpiridin-3-amina (2,65 g, 14,05 mmol, 50,7 % de rendimento, 99,2 % de pureza) como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,52 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H); ES-LCMS *m/z* 187,0, 189,0 [M+H]⁺.

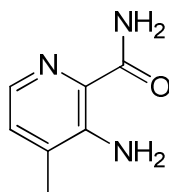
Etapa 2: Metil 3-amino-4-metil-piridina-2-carboxilato



[00262] A uma solução agitada de 2-bromo-4-metil-piridin-3-amina

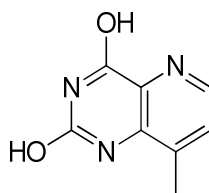
(2,67 g, 14,17 mmol, 1 eq) em MeOH (50 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (1,04 g, 1,42 mmol, 0,1 eq) e Et₃N (7,17 g, 70,84 mmol, 9,86 mL, 5 eq). A mistura de reação foi desgaseificada e purgada com CO por três vezes e agitada a 60 °C durante 48 h sob atmosfera de CO (3,51 kg/cm² (50 psi)). TLC (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,30) mostrou que o material de partida foi consumido completamente e uma nova mancha foi detectada. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30) para produzir metil 3-amino-4-metil-piridina-2-carboxilato (2,25 g, 13,54 mmol, 95,6 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 3: 3-Amino-4-metil-piridina-2-carboxamida



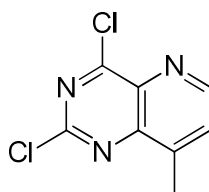
[00263] Uma mistura de metil 3-amino-4-metil-piridina-2-carboxilato (500 mg, 3,01 mmol, 1 eq) e NH₃ (7 M em MeOH, 20 mL, 46,53 eq) foi agitada a 125 °C durante 12 h em um tubo selado de 100 mL. A mistura foi concentrada para produzir 3-amino-4-metil-piridina-2-carboxamida (450 mg, 2,98 mmol, 98,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 2,13 (s, 3 H); ES-LCMS *m/z* 152,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: 8-Metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol



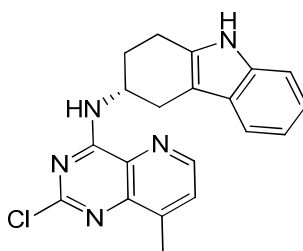
[00264] A uma solução agitada de 3-amino-4-metil-piridina-2-carboxamida (400 mg, 2,65 mmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (6 mL) e THF (3 mL) foi adicionado triclorometil carbonocloridato (628,18 mg, 3,18 mmol, 383,04 μ L, 1,2 eq). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura foi lavada com EtOH (30 mL x 3). O sólido foi filtrado e concentrado para produzir 8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (450 mg, 2,54 mmol, 96,0 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido cinza que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,77 (s, 1 H), 10,90 (s, 1 H), 8,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H); ES-LCMS *m/z* 178,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: 2,4-Dicloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidina



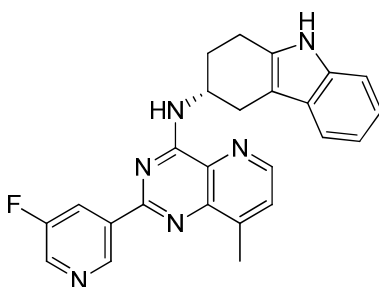
[00265] A uma solução agitada de 8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (200 mg, 1,13 mmol, 1 eq) em tolueno (5 mL) foram adicionados POCl₃ (3,70 g, 24,13 mmol, 2,24 mL, 21,37 eq) e DIEA (742,00 mg, 5,74 mmol, 1,00 mL, 5,09 eq). A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada para produzir 2,4-dicloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidina (240 mg, cru) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS *m/z* 214,1, 216,1 [M+H]⁺.

Etapa 6: (3*R*)-*N*-(2-Cloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00266] A uma solução agitada de 2,4-dicloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidina (240 mg, 1,12 mmol, 1 eq) em MeCN (10 mL) foram adicionados DIEA (2,70 g, 20,88 mmol, 3,64 mL, 18,62 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (120 mg, 644,29 μ mol, 0,58 eq). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35) para produzir (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 318,68 μ mol, 28,4 % de rendimento, 77,3 % de pureza) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 0,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,06-7,00 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,75-4,67 (m, 1 H), 3,21 (dd, J = 5,1, 14,7 Hz, 1 H), 3,02-2,81 (m, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,32-2,14 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 364,1, 366,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 7: 2,4-Dicloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidina (I-22)

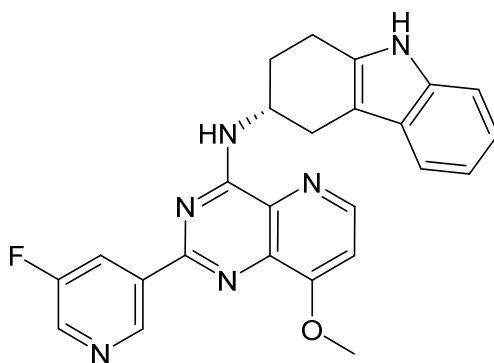


[00267] A uma solução de (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro -1*H*-carbazol-3-amina (75 mg, 159,34 μ mol, 1 eq) em 1,4-dioxano (3 mL) e água (1 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (155,75 mg, 478,02 μ mol, 3 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,66 mg, 15,93 μ mol, 0,1 eq) e ácido (5-fluoro-3-piridil)borônico (56,13 mg,

398,35 μmol , 2,5 eq). A mistura foi borbulhada com N_2 durante 3 min e agitada a 110 °C durante 0,5 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 65 % - 95 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (47,77 mg, 96,04 μmol , 60,3 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{25,2}_{\text{D}} = + 15,251$, MeOH, $c = 0,113$ g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,79-8,72 (m, 2 H), 8,66 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,10-2,90 (m, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,44-2,23 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 425,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

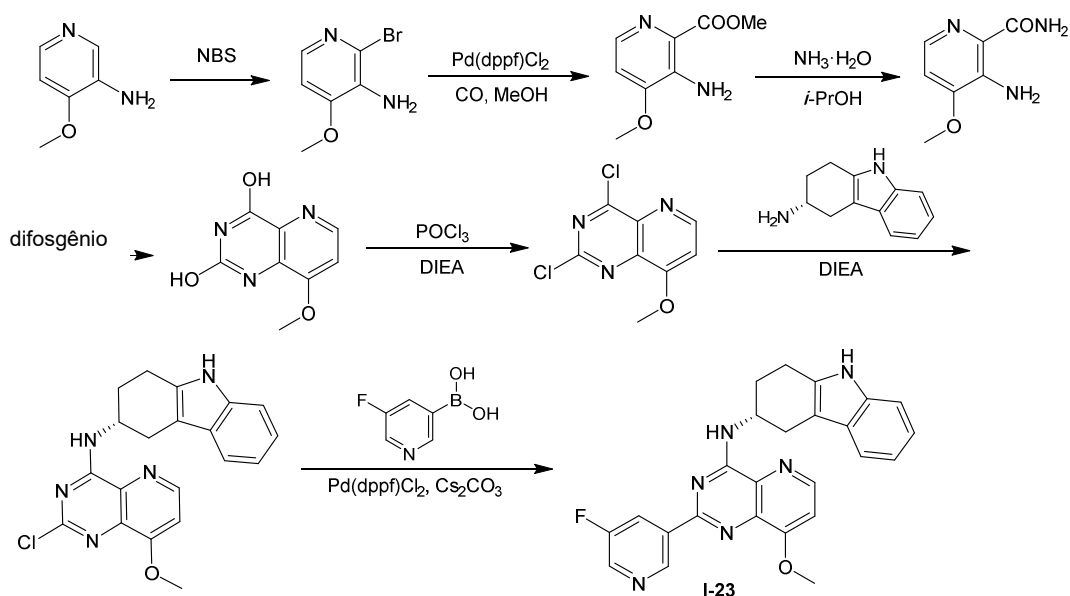
Exemplo 24

Síntese do Composto I-23

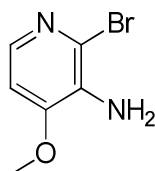


I-23

Esquema Sintético:

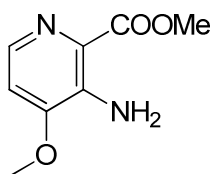


Etapa 1: 2-Bromo-4-metóxi-piridin-3-amina



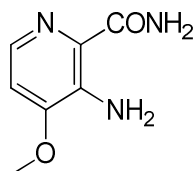
[00268] A uma solução de 4-metoxipiridin-3-amina (9 g, 72,50 mmol, 1 eq) em TFA (100 mL) foi agitada à temperatura de banho com gelo e foi adicionado NBS (14,19 g, 79,75 mmol, 1,1 eq) em várias bateladas. A mistura foi agitada a 20 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi diluído com gelo, em seguida NaHCO₃ aq. foi adicionado à solução acima até o pH = 8 e extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,4) para produzir 2-bromo-4-metóxi-piridin-3-amina (12 g, 59,10 mmol, 81,5 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 9,5 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H); ES-LCMS *m/z* 203,0, 205,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: Metil 3-amino-4-metóxi-piridina-2-carboxilato



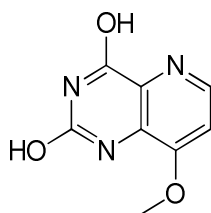
[00269] A uma solução de 2-bromo-4-metóxi-piridin-3-amina (6 g, 29,55 mmol, 1 eq) em MeOH (15 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (2,16 g, 2,96 mmol, 0,1 eq) e Et₃N (14,95 g, 147,76 mmol, 20,57 mL, 5 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi desgaseificada e purgada com CO por 3 vezes. A mistura foi agitada sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)) a 60 °C durante 48 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2) para produzir metil 3-amino-4-metóxi-piridina-2-carboxilato (4,5 g, 24,48 mmol, 82,8 % de rendimento, 99,1 % de pureza) como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,93-3,89 (m, 3 H); ES-LCMS *m/z* 183,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-Amino-4-metóxi-piridina-2-carboxamida



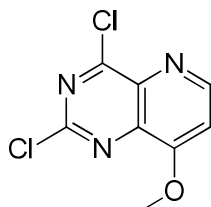
[00270] Uma solução de metil 3-amino-4-metóxi-piridina-2-carboxilato (1 g, 5,49 mmol, 1 eq) em NH₃/MeOH (7 M, 30 mL) foi agitada em um tubo selado a 120 °C durante 12 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 3-amino-4-metóxi-piridina-2-carboxamida (800 mg, 4,76 mmol, 86,8 % de rendimento, 99,5 % de pureza) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,95 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H); ES-LCMS *m/z* 168,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: N'-(4-Isopropil-1H-pirazol-5-il)piridazina-4-carboxamidina



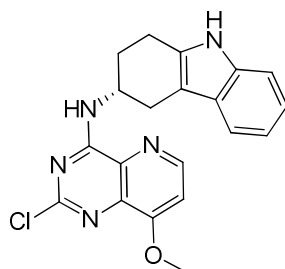
[00271] A uma solução de 3-amino-4-metóxi-piridina-2-carboxamida (500 mg, 2,98 mmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (10 mL) e THF (5 mL) foi adicionado difosgênio (647,65 mg, 3,27 mmol, 394,91 μ L, 1,1 eq). A mistura foi agitada a 40 °C durante 6 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 8-metoxipirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (200 mg, 783,90 μ mol, 26,3 % de rendimento, 90,0 % de pureza, HCl) como um sólido cinza que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1 H), 11,46 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H); ES-LCMS m/z 194,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 2,4-Dicloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidina



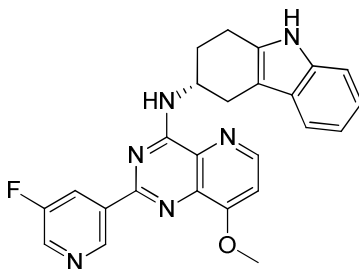
[00272] A uma solução de 8-metoxipirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (160 mg, 745,50 μ mol, 1 eq) em tolueno (3 mL) foram adicionados POCl₃ (1,65 g, 10,76 mmol, 1 mL, 14,43 eq) e DIEA (289,05 mg, 2,24 mmol, 389,56 μ L, 3 eq). A mistura foi agitada a 110 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 2,4-dicloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidina (171,5 mg, cru) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS m/z 230,0, 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: (3R)-N-(2-Cloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina



[00273] Uma mistura de 2,4-dicloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidina (171,5 mg, 745,49 μmol , 1 eq), (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (145,79 mg, 782,76 μmol , 1,05 eq) e DIEA (289,05 mg, 2,24 mmol, 389,55 μL , 3 eq) em CH_3CN (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 por 3 vezes, a mistura foi agitada a 60 °C durante 3 h sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3) para produzir (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (120 mg, 291,91 μmol , 39,2 % de rendimento, 92,4 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,46 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,52-7,42 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,22-7,09 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,02-4,74 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,30 (dd, J = 5,0, 15,5 Hz, 1 H), 3,02-2,85 (m, 3 H), 2,33-2,23 (m, 2H) ES-LCMS m/z 380,2, 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7: (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-23)

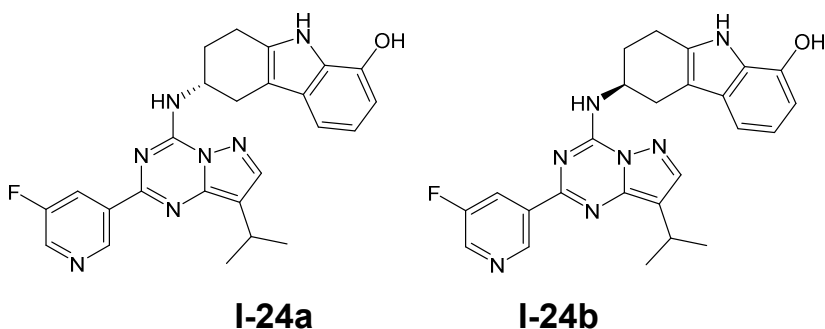


[00274] (3*R*)-*N*-(2-cloro-8-metóxi-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (50 mg, 121,10 μmol , 1 eq), ácido (5-fluoro-3-piridil)borônico (20,48 mg, 145,32 μmol , 1,2 eq), Cs_2CO_3

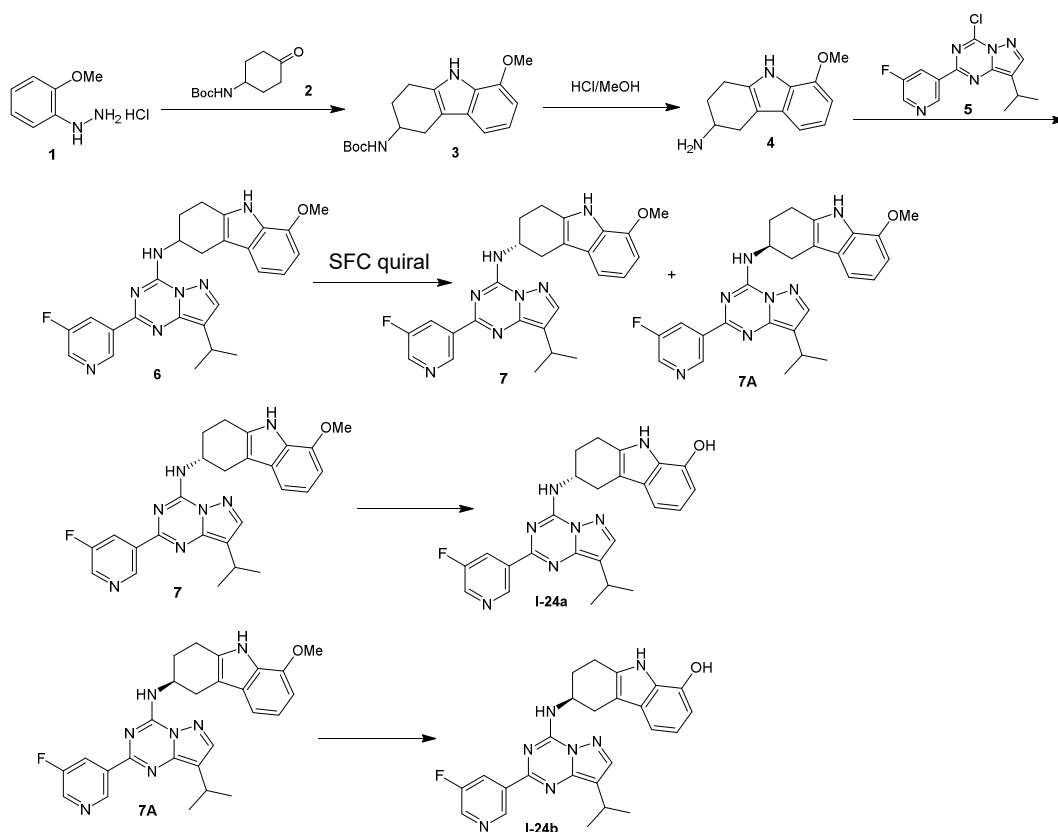
(118,37 mg, 363,31 μmol , 3 eq) e Pd(dppf)Cl_2 (8,86 mg, 12,11 μmol , 0,1 eq) foram absorvidos em um tubo de micro-ondas em 1,4-dioxano (2 mL) e H_2O (0,5 mL). O tubo selado foi aquecido a 110 °C durante 0,5 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 % - 85 %, 8 min;) seguido por liofilização para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metóxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (25,66 mg, 49,98 μmol , 41,3 % de rendimento, 2HCl, $[\alpha]^{25,2}_{\text{D}} = +23,669$, MeOH, $c = 0,113 \text{ g/100 mL}$) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,31 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1 H), 8,55-8,50 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,99-6,89 (m, 1 H), 5,03-4,96 (m, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 3,28 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1 H), 3,08-2,91 (m, 3 H), 2,43-2,25 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25

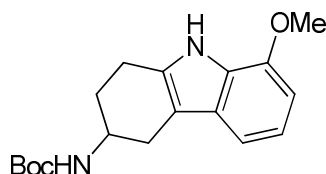
Síntese dos Compostos I-24a e I-24b



Esquema Sintético:



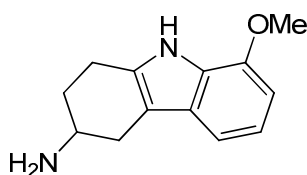
Etapa 1: *tert*-Butil *N*-(8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato



[00275] A uma solução de (2-metoxifenil)hidrazina (1,64 g, 9,38 mmol, 1 eq, HCl) em EtOH (30 mL) foi adicionado *tert*-butil *N*-(4-oxociclo-hexil)carbamato (2 g, 9,38 mmol, 2,00 mL, 1 eq). A mistura foi agitada a 70 °C durante 1 h sob atmosfera de N₂. A mistura foi concentrada e água (20 mL) foi adicionada e extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O material cru foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE puro para PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) para produzir *tert*-butil *N*-(8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (0,6 g, 1,71 mmol, 18,2 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido

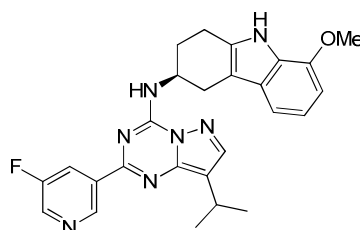
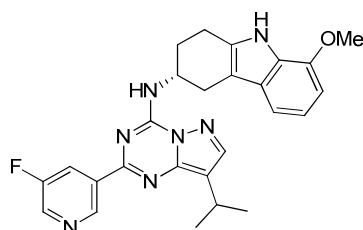
amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,08-6,98 (m, 2 H), 6,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,07 (dd, $J = 5,1, 15,4$ Hz, 1 H), 2,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,59 (dd, $J = 5,7, 14,8$ Hz, 1 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 1,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 1,45 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 317,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 8-Metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina



[00276] Uma solução de *terc*-butil *N*-(8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il)carbamato (300 mg, 853,37 μmol , 1 eq) em HCl (4 M em MeOH, 5 mL) foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura foi concentrada para produzir 8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (250 mg, 778,01 μmol , 91,2 % de rendimento, 90,0 % de pureza, 2 HCl) como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,01-6,96 (m, 1 H), 6,94-6,88 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,65 (s, 1 H), 3,17 (dd, $J = 5,0, 14,8$ Hz, 1 H), 2,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,75 (dd, $J = 8,6, 14,9$ Hz, 1 H), 2,27 (dd, $J = 3,4, 8,3$ Hz, 1 H), 2,11-1,99 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 217,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

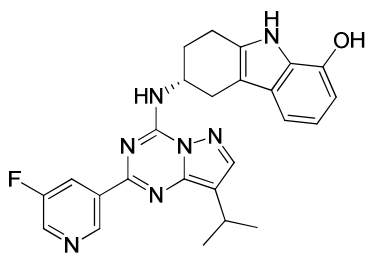
Etapa 3: (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina e (3S)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina



[00277] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (200 mg, 667,78 μmol , 1 eq) em ACN (8

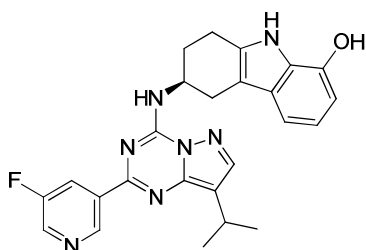
mL) foram adicionados DIEA (401,50 mg, 3,11 mmol, 541,11 μ L, 4,65 eq) e 8-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (214,58 mg, 667,78 μ mol, 1 eq, 2 HCl). A mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada e água (20 mL) foi adicionada e extraída com EtOAc (40 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo também foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRAL-CEL OD (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvel: [0,1 % de NH₃ H₂O MeOH]; B %: 35 % - 35 %) para produzir Pico 1 e Pico 2. Um desses picos foi concentrado para produzir um enantiômero intermediário (110 mg, 233,28 μ mol, 34,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza. SFC: R_t = 5,628 min, ee = 100 %) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 8,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,11-6,98 (m, 2 H), 6,75-6,61 (m, 2 H), 4,93 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,39-3,21 (m, 2 H), 3,05-2,89 (m, 3 H), 2,42-2,25 (m, 2 H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 472,2 [M+H]⁺. O outro desses picos foi concentrado para produzir o outro enantiômero intermediário (100 mg, 208,23 μ mol, 31,2 % de rendimento, 98,2 % de pureza. SFC: R_t = 4,728 min, ee = 98,698 %) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 8,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,11-6,97 (m, 2 H), 6,74-6,58 (m, 2 H), 4,93 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,38-3,20 (m, 2 H), 3,04-2,87 (m, 3 H), 2,42-2,27 (m, 2 H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 472,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: (6*R*)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-1-ol (I-24a)



[00278] A uma solução de um dos enantiômeros intermediários (105,00 mg, 222,68 μmol , 1 eq) em DCM (12 mL) foi adicionado AlCl_3 (890,77 mg, 6,68 mmol, 365,07 μL , 30 eq) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a 40 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . À mistura foi adicionado água (40 mL), extraída com EtOAc (60 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 70 % - 100 %, 8 min) e liofilizado para produzir um enantiômero (22,22 mg, 41,15 μmol , 18,5 % de rendimento, 98,2 % de pureza, 2 HCl, SFC: R_t = 3,727 min, ee = 99,69 %. $[\alpha]^{24,7}_{\text{D}} = + 8,932$, MeOH, c = 0,054 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,56 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,49-8,35 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 6,90-6,75 (m, 1 H), 6,72 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 3,23 (td, J = 7,0, 13,9 Hz, 1 H), 3,11-2,81 (m, 4 H), 2,18 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

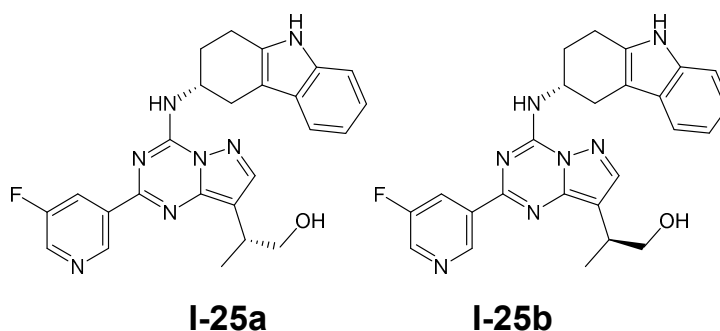
Etapa 5: **(6S)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-1-ol (I-24b)**



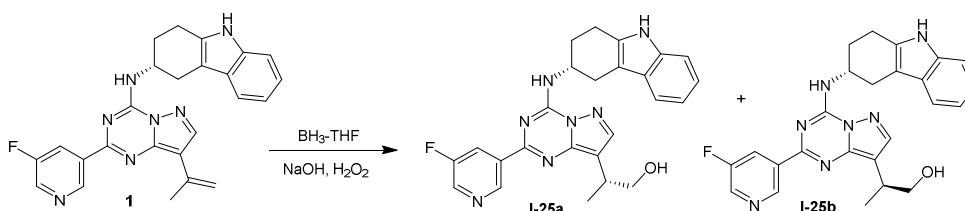
[00279] A uma solução do outro enantiômero intermediário (95 mg, 197,82 μmol , 1 eq) em DCM (12 mL) foi adicionado AlCl_3 (791,30 mg, 5,93 mmol, 324,30 μL , 30 eq) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a 40 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . À mistura foi adicionado água (40 mL), extraída com EtOAc (60 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 70 % - 100 %, 8 min) e liofilizado para produzir o outro enantiômero (21,35 mg, 40,25 μmol , 20,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 4,584 min, ee = 98,126 %. $[\alpha]^{24,7}_{\text{D}} = -56,292$, MeOH, c = 0,056 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,57 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,49-8,35 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 6,84-6,78 (m, 1 H), 6,75-6,69 (m, 1 H), 6,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,89-4,73 (m, 1 H), 3,23 (td, $J = 6,9, 14,0$ Hz, 1 H), 3,11-2,82 (m, 4 H), 2,18 (d, $J = 3,8$ Hz, 2 H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 26

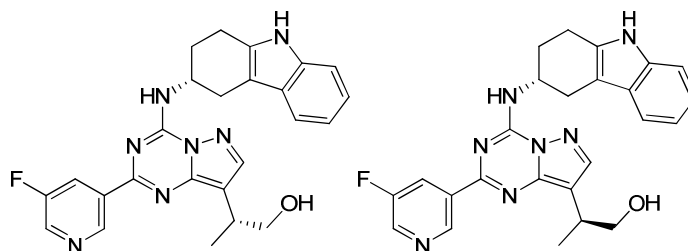
Síntese dos Compostos I-25a e I-25b



Esquema Sintético:



Etapas 1: **(2R)-2-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]propan-1-ol (I-25a)** e **(2S)-2-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]propan-1-ol (I-25b)**

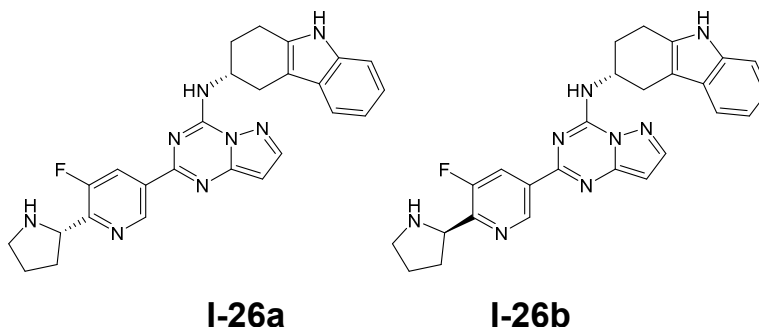


[00280] A uma solução de (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (280 mg, 637,11 μ mol, 1 eq) em THF (6 mL) foi adicionado $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 1,91 mL, 3 eq) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2h. Em seguida, NaOH (1 M, 3,65 mL, 5,73 eq) e H_2O_2 (4,31 g, 38,01 mmol, 3,65 mL, 30,0 % de pureza, 59,66 eq) foram adicionados à mistura acima. A mistura foi agitada a 25 °C durante 3h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente por adição de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL), extraída com EtOAc (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35) para produzir um resíduo que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm,10 μ m); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B %: 50 % - 50 %) seguido por liofilização para produzir um enantiômero (38,56 mg, 83,95 μ mol, 13,18 % de rendimento, 99,6 % de pureza, SFC: R_t = 1,105 min, ee = 99,0 %, $[\alpha]^{23,9}_D$ = -49,248, CHCl_3 , c = 0,052 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,57-8,46 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H),

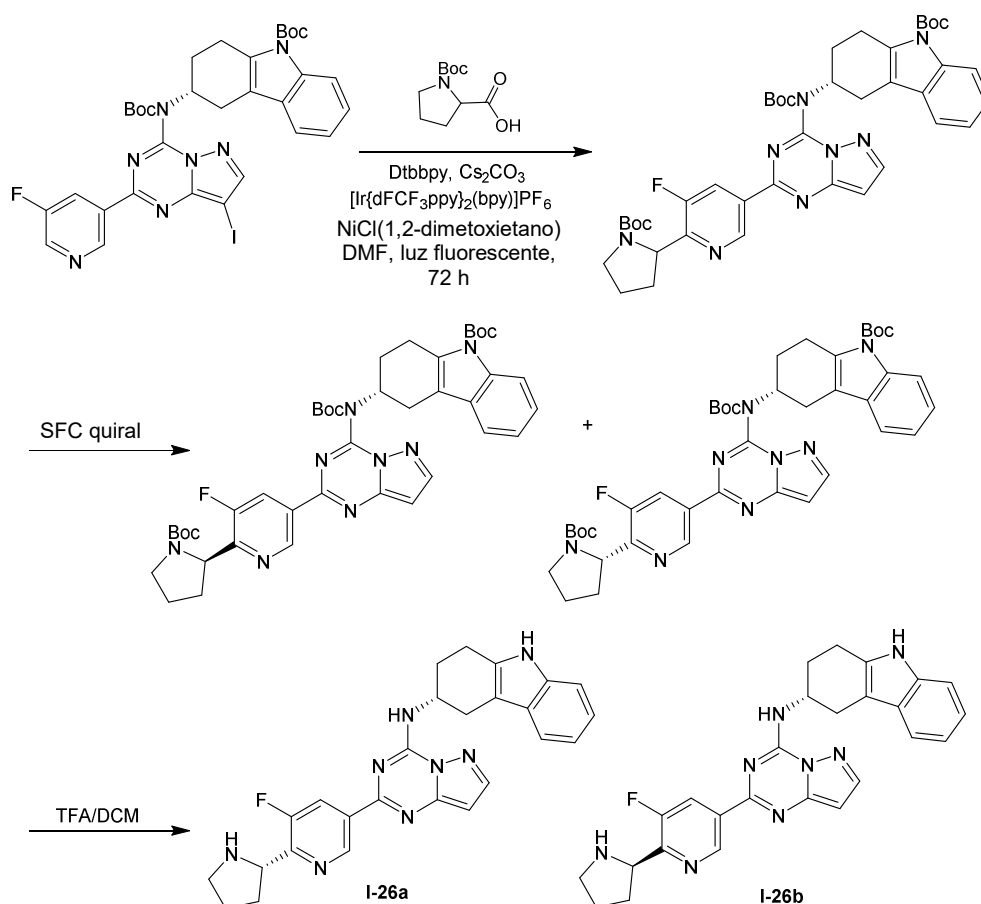
3,92-3,83 (m, 1 H), 3,76 (dd, $J = 6,7, 10,6$ Hz, 1 H), 3,30-3,25 (m, 2 H), 3,07-2,88 (m, 3 H), 2,45-2,33 (m, 1 H), 2,32-2,19 (m, 1 H), 1,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[M+H]^+$; e o outro enantiômero (28,99 mg, 63,37 μ mol, 9,95 % de rendimento, 100 % de pureza, SFC: R_t 1,388 min, ee = 99,8 %, $[\alpha]^{24,0}_D = -61,368$, $CHCl_3$, $c = 0,052$ g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,56-8,46 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 3,88 (dd, $J = 6,4, 10,5$ Hz, 1 H), 3,76 (dd, $J = 6,6, 10,5$ Hz, 1 H), 3,30-3,25 (m, 2 H), 3,08-2,88 (m, 3 H), 2,44-2,34 (m, 1 H), 2,32-2,19 (m, 1 H), 1,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 27

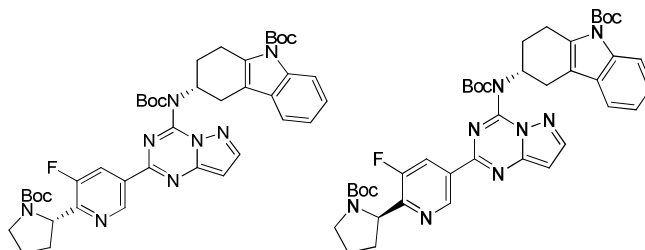
Síntese dos Compostos I-26a e I-26b



Esquema Sintético:



Etapa 1: *tert*-Butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-2-[6-[(2*S*)-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]-5-fluoro-3-piridil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato & *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-2-[6-[(2*R*)-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]-5-fluoro-3-piridil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato

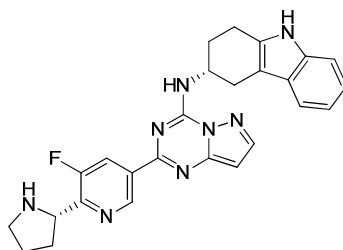


[00281] Dicloroníquel;1,2-dimetoxietano (11,74 mg, 53,42 µmol, 0,1 eq) e 4-*tert*-butil-2-(4-*tert*-butil-2-piridil)piridina (14,34 mg, 53,42 µmol, 0,1 eq) foram adicionados em DMF (3 mL). A mistura foi agitada a 50 °C sob atmosfera de N₂ até uma solução verde ser obtida.

[Ir{dFCF₃ppi}₂(bpi)]PF₆ (5,99 mg, 5,34 μmol, 0,01 eq), Cs₂CO₃ (348,12 mg, 1,07 mmol, 2 eq), ácido 1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (1,47 g, 6,81 mmol, 12,74 eq), e uma solução de *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (400 mg, 534,22 μmol, 1 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados na mistura acima sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada e irradiada com a lâmpada padrão de tira LED de 72 W a 25 °C durante 48 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com solução de LiOH a 5 % (30 mL x 3). A camada orgânica foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45) e separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de NH₃H₂O EtOH]; B %: 45 %-45 %) para produzir um enantiômero intermediário (75 mg, 86,62 μmol, 16,2 % de rendimento, 88,8 % de pureza, SFC: R_t = 4,012 min) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,44-9,33 (m, 1 H), 8,31 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 8,26-8,22 (m, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,40-7,31 (m, 1 H), 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 6,76-6,69 (m, 1 H), 5,32-5,13 (m, 1 H), 4,99-4,85 (m, 1 H), 3,78-3,51 (m, 3 H), 3,37-3,12 (m, 3 H), 2,50 (td, *J* = 6,2, 12,0 Hz, 1 H), 2,45-2,27 (m, 2 H), 2,10 (dd, *J* = 6,1, 11,7 Hz, 1 H), 2,03-1,86 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,38 (t, *J* = 9,0 Hz, 9 H), 1,35-1,13 (m, 9 H); ES-LCMS *m/z* 769,4 [M+H]⁺, e o outro enantiômero intermediário (65 mg, 69,66 μmol, 13,04 % de rendimento, 82,4 % de pureza, SFC: R_t = 4,590 min) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,45-9,33 (m, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 1,5, 10,8 Hz, 1 H), 8,27-8,15 (m, 1 H), 8,14-8,08 (m, 1 H), 7,39-7,31 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,21-7,15 (m, 1 H), 6,76-6,62 (m, 1 H), 5,31-5,13 (m, 1 H), 4,99-4,87 (m, 1 H), 3,76-3,66 (m, 3 H), 3,38-3,10 (m, 3 H), 2,62-2,49 (m, 1 H), 2,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,10

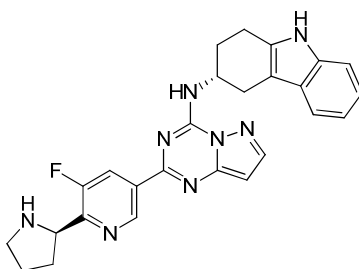
(dd, $J = 6,2, 11,1$ Hz, 1 H), 2,03-1,86 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,38 (t, $J = 8,6$ Hz, 9 H), 1,27-1,23 (m, 4 H), 1,21-1,16 (m, 5 H); ES-LCMS m/z 769,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (3R)-N-[2-[5-Fluoro-6-[(2S)-pirrolidin-2-il]-3-piridil]-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-26a)



[00282] Um dos enantiômeros intermediários (75 mg, 70,99 μ mol, 1 eq) foi adicionado à mistura de TFA (2 mL) e DCM (6 mL). A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 25 %-55 %, 10 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir um enantiômero (31,27 mg, 48,33 μ mol, 68,1 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl, SFC: $R_t = 1,230$ min, ee = 99,6 %, $[\alpha]^{25,6}_D = +96,138$, MeOH, c = 0,050 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,57 (dd, $J = 1,5, 10,8$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 5,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,62-3,53 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,15-2,90 (m, 3 H), 2,68-2,57 (m, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 2,25-2,07 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 469,2 $[M+H]^+$.

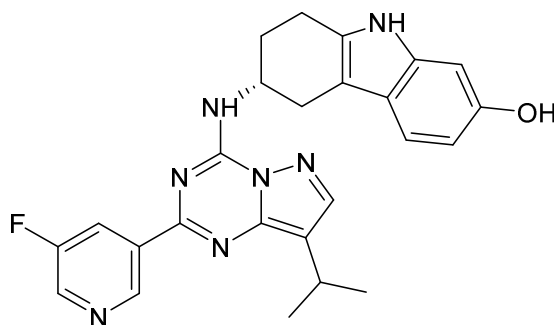
Etapa 3: (3R)-N-[2-[5-Fluoro-6-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3-piridil]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-26b)



[00283] O outro enantiômero intermediário (65 mg, 69,66 μmol , 1 eq) foi adicionado a TFA (2 mL) e DCM (6 mL). A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 25 %-55 %, 10 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir o outro enantiômero (26,79 mg, 46,36 μmol , 66,6 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl, SFC: R_t = 0,655 min, ee = 100,0 %, $[\alpha]^{25,6}_D = +23,602$, MeOH, c = 0,050 g/100 mL) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,57 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,09-7,01 (m, 1 H), 7,00-6,93 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 5,14 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,16-2,90 (m, 3 H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,38 (s, 1 H), 2,36-2,25 (m, 1 H), 2,25-2,07 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

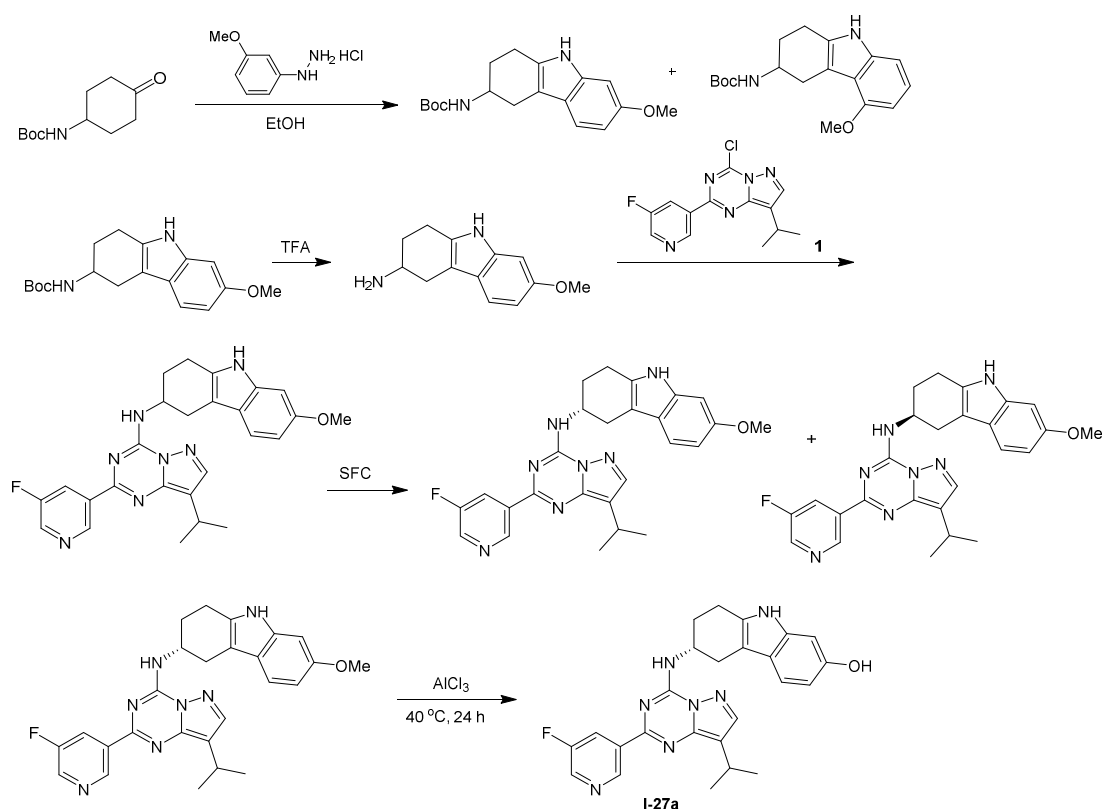
Exemplo 28

Síntese do Composto I-27a

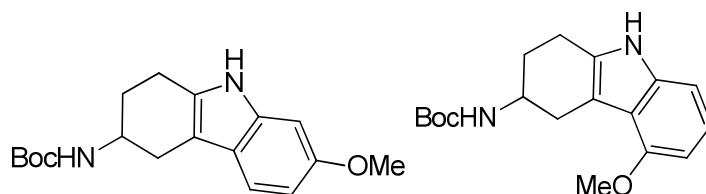


I-27a

Esquema Sintético:



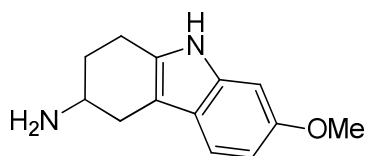
Etapa 1: *tert*-Butil *N*-(5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato & *tert*-Butil *N*-(7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato



[00284] Uma mistura de *tert*-butil *N*-(4-oxociclo-hexil)carbamato (2 g, 9,38 mmol, 2,00 mL, 1 eq) e (3-metoxifenil)hidrazina; cloridrato (1,64 g, 9,38 mmol, 1 eq) em EtOH (40 mL) foi agitada a 70 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (de PE puro para PE/EtOAc = 3/1) para produzir *tert*-butil *N*-(5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (360 mg, 1,10 mmol, 11,7 % de rendimento, 96,5 % de pureza) como um sólido amarelo (TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,08 (s, 1

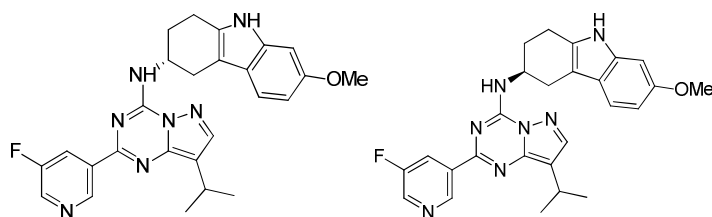
H), 3,88 (s, 3 H), 3,31 (dd, $J = 5,3, 16,1$ Hz, 1 H), 2,88-2,74 (m, 3 H), 2,14-2,04 (m, 1 H), 1,98-1,89 (m, 1 H), 1,47-1,43 (m, 9 H); ES-LCMS m/z 261,1 $[M-t-Bu+H]^+$. E *terc*-butil *N*-(7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (1,1 g, 3,37 mmol, 35,9 % de rendimento, 96,9 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 2,3, 8,7$ Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,03 (dd, $J = 5,0, 15,3$ Hz, 1 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,54 (dd, $J = 6,8, 15,2$ Hz, 1 H), 2,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 1,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 1,44 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 261,2 $[M-t-Bu+H]^+$.

Etapa 2: 7-Metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00285] A uma solução de *terc*-butil *N*-(7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (250 mg, 765,66 μ mol, 1 eq) em DCM (8 mL) foi adicionado TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 35,28 eq). A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (270 mg, 735,69 μ mol, 96,1 % de rendimento, 90,0 % de pureza, TFA) como um óleo amarelo que foi usado na próxima etapa sem purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,77 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,14 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,27-2,04 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 217,2 $[M+H]^+$.

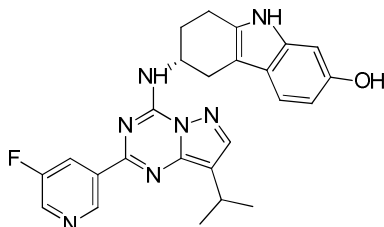
Etapa 3: (3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina & (3*S*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00286] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (170 mg, 513,42 μmol , 1 eq), 7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (230,65 mg, 628,48 μmol , 1,22 eq, TFA) e DIEA (265,42 mg, 2,05 mmol, 357,71 μL , 4 eq) em CH_3CN (20 mL) foi agitada a 70 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 5/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) em seguida separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B %: 40 %-40 %) para produzir pico 1 (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 139,55 μmol , 27,2 % de rendimento, 94,0 % de pureza, SFC: R_t = 2,566 min) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,36-3,27 (m, 2 H), 3,00-2,86 (m, 3 H), 2,38-2,26 (m, 2 H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 472,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. e pico 2 (3*S*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (110 mg, 228,62 μmol , 44,5 % de rendimento, 98,0 % de pureza, R_t = 3,445 min) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,45 (td, J = 2,2, 9,6 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,36-3,25 (m, 2 H), 3,03-2,87 (m, 3 H), 2,40-2,25 (m, 2 H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); ES-

LCMS m/z 472,3 $[M+H]^+$.

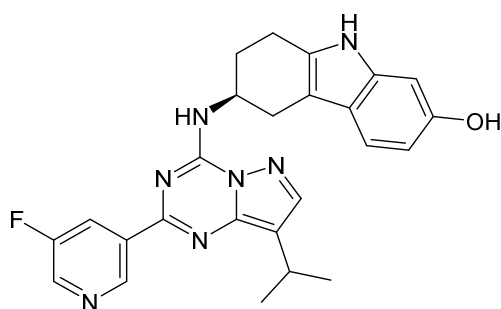
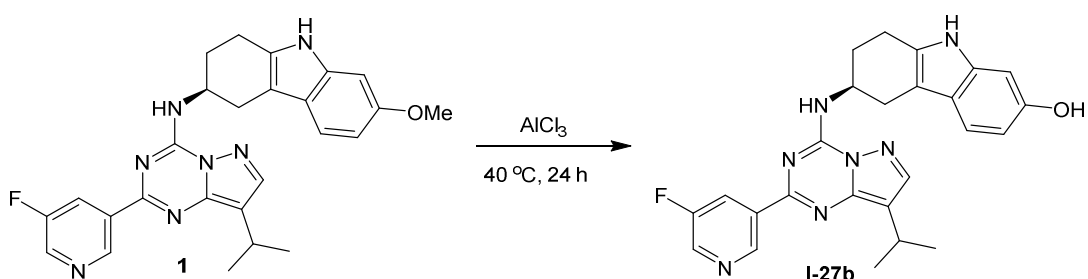
Etapa 4: (6*R*)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-2-ol (I-27a)



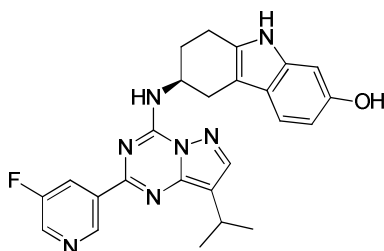
[00287] A uma solução de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 139,55 μmol , 1 eq) em DCM (15 mL) foi adicionado AlCl_3 (1 g, 7,50 mmol, 409,84 μL , 53,74 eq). A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 12 h. A mistura foi extraída com DCM (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (6*R*)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-2-ol (19,20 mg, 36,20 μmol , 25,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: R_t = 1,170 min, ee = 97,588 %, $[\alpha]^{25,6}_D$ = +5,799 (MeOH, c = 0,051 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,44 (s, 1 H), 8,72-8,65 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 3,01-2,85 (m, 3 H), 2,41-2,33 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 29

Síntese do Composto I-27b

**I-27b****Esquema Sintético:**

Etapa 1: (6S)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-2-ol (I-27b)

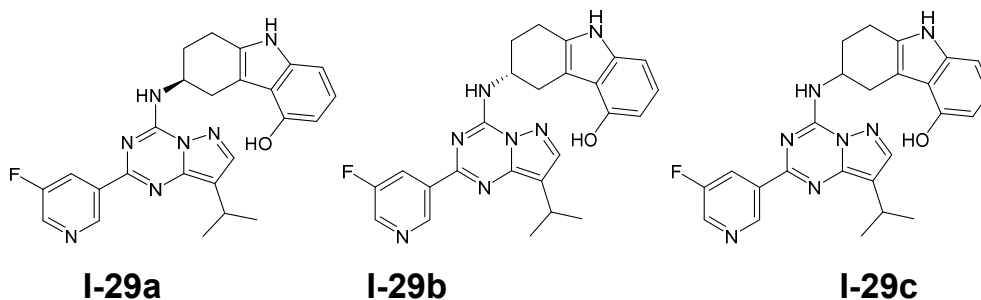


[00288] A (3S)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-7-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (90 mg, 187,05 μ mol, 1 eq) em DCM (15 mL) foi adicionado AlCl_3 (1 g, 7,50 mmol, 409,84 μ L, 40,09 eq). A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 12 h. A mistura foi extraída com DCM (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min) seguido por liofilização para produzir (6S)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-

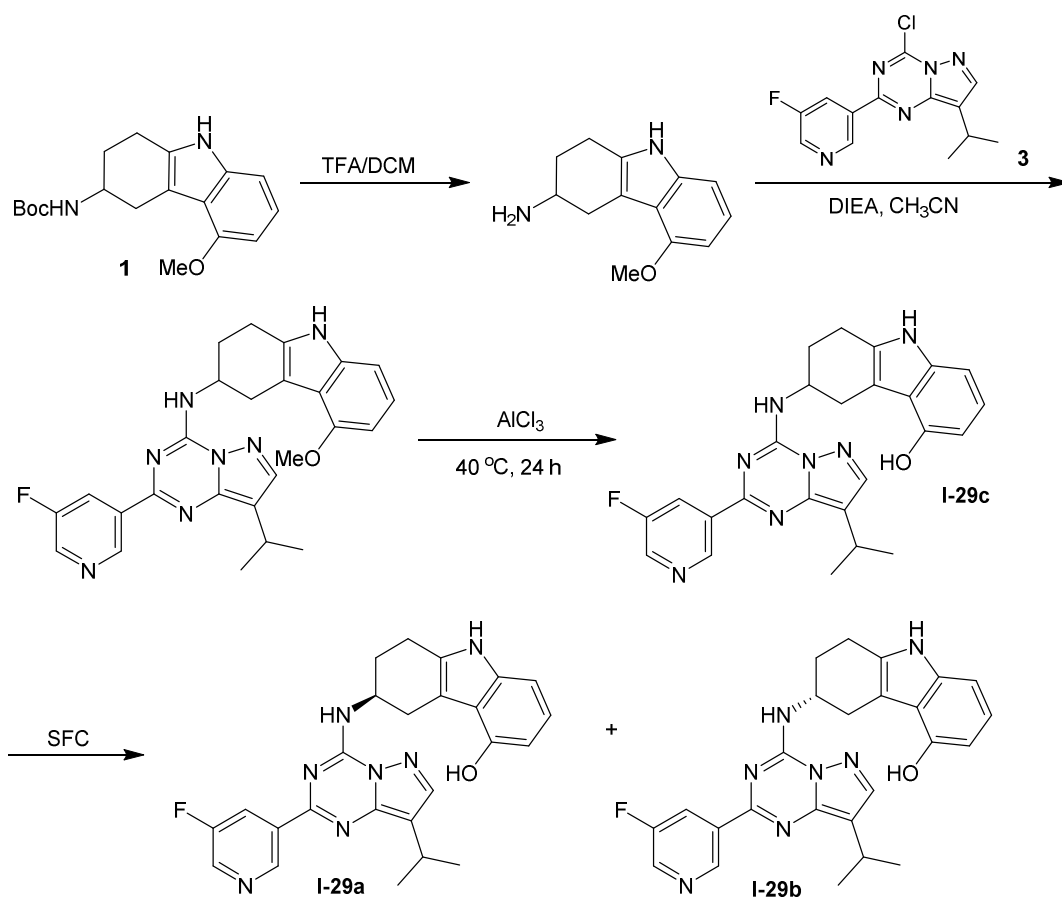
pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-2-ol (17,76 mg, 33,48 μ mol, 17,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: R_t = 0,861 min, $[\alpha]^{25,6}_D$ = - 19,229 (MeOH, c = 0,051 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,73-8,66 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 3,03-2,85 (m, 3 H), 2,36 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,30-2,21 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 30

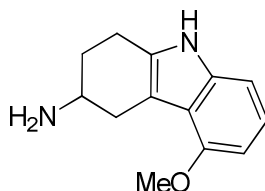
Síntese dos Compostos I-29a, I-29b e I-29c



Esquema Sintético:

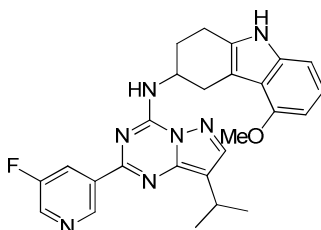


Etapa 1: 5-Metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina



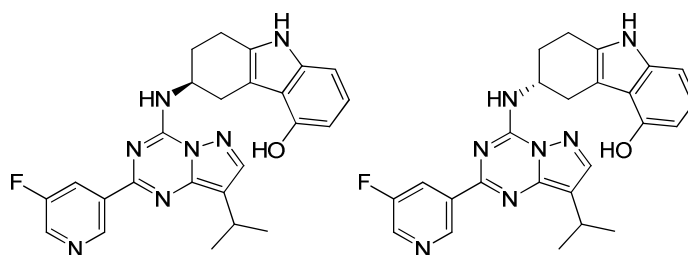
[00289] A uma solução de *tert*-butil *N*-(5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il)carbamato (170 mg, 526,56 µmol, 1 eq) em DCM (8 mL) foi adicionado TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 51,30 eq). A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (180 mg, 511,17 µmol, 97,1 % de rendimento, 93,8 % de pureza, TFA) como um óleo marrom. O produto foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,99-6,93 (m, 1 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 6,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,64-3,59 (m, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 5,1, 15,7 Hz, 1 H), 3,01-2,90 (m, 3 H), 2,30-2,23 (m, 1 H), 2,06-2,01 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 217,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: ***N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina**



[00290] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (120 mg, 362,41 μmol , 1 eq), 5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (153,14 mg, 434,90 μmol , 1,2 eq, TFA) e DIEA (187,35 mg, 1,45 mmol, 252,50 μL , 4 eq) em CH_3CN (10 mL) foi agitada a 70 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada. Ao sólido marrom (200 mg) foi adicionado PE/EtOAc (1/1, 20 mL) e agitado a 20 °C durante 1 h. A suspensão foi filtrada, e o sólido foi coletado, lavado com PE/EtOAc (2/1, 5 mL x 2) e tratado sob vácuo para produzir *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (180 mg, 335,93 μmol , 92,7 % de rendimento, 88,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,47-8,40 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 6,40 (dd, J = 1,8, 6,8 Hz, 1 H), 4,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,61 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,13 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 2,83 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 2,16 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 472,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: **(6*S*)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-4-ol (I-29a) & (6*R*)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-4-ol (I-29b)**

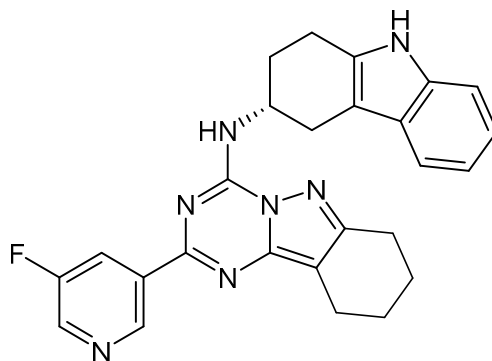


[00291] A uma solução de *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (170 mg, 317,27 μ mol, 1 eq) em DCM (20 mL) foi adicionado AlCl_3 (2 g, 15,00 mmol, 819,67 μ L, 47,28 eq). A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 12 h. A mistura de reação foi extraída com DCM (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min), em seguida separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 50 %-50 %) para produzir um enantiômero (15,72 mg, 34,36 μ mol, 10,8 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 1,284 min, $[\alpha]^{26,1}_D$ = -19,164 (MeOH, c = 0,022 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,56-8,49 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 6,85-6,78 (m, 2 H), 6,33 (dd, J = 1,8, 6,8 Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 5,3, 15,8 Hz, 1 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,16 (dd, J = 8,7, 15,4 Hz, 1 H), 3,03-2,90 (m, 2 H), 2,36 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 2,28-2,19 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; e o outro enantiômero (15,15 mg, 33,11 μ mol, 10,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 1,853 min, $[\alpha]^{25,8}_D$ = + 16,454 (MeOH, c = 0,007 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,56-8,49 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 6,86-6,78 (m, 2 H), 6,33 (dd, J = 1,6, 6,7 Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 5,0, 15,3 Hz, 1 H), 3,30-3,25 (m, 1 H), 3,16 (dd, J = 8,5, 15,8 Hz, 1 H), 3,06-2,89 (m, 2 H), 2,36 (d, J =

4,8 Hz, 1 H), 2,29-2,18 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[M+H]^+$.

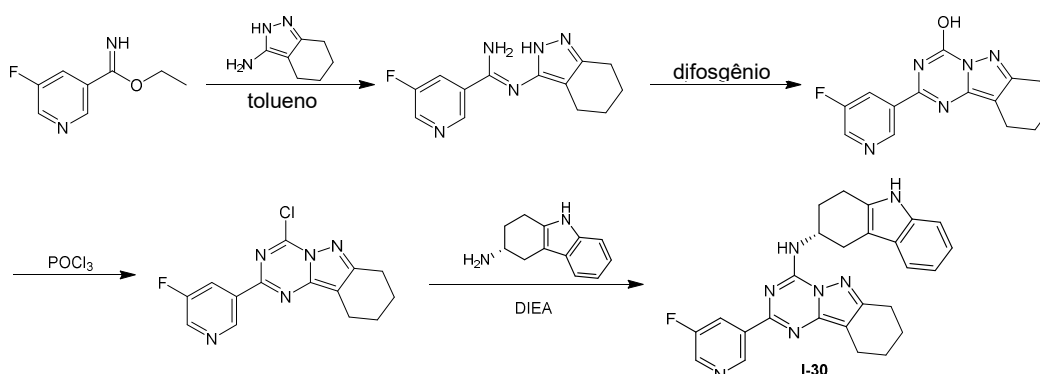
Exemplo 31

Síntese do Composto I-30

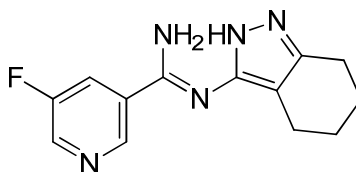


I-30

Esquema Sintético:



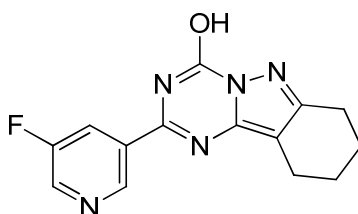
Etapa 1: 5-Fluoro-*N'*-(4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-indazol-3-il)piridina-3-carboxamidina



[00292] A uma solução agitada de etil 5-fluoropiridina-3-carboximidato (100 mg, 564,91 μmol , 1 eq) em tolueno (5 mL) foi adicionado 4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-indazol-3-amina (98,09 mg, 564,91 μmol , 1 eq, HCl). A mistura de reação foi agitada a 120 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi resfriada a 0 °C sob banho com água gelada e filtrada. A massa filtrada foi concentrada pa-

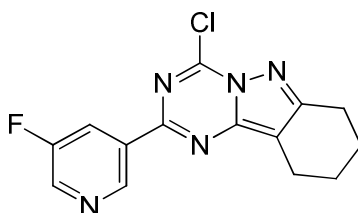
ra produzir 5-fluoro-*N'*-(4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-indazol-3-il)piridina-3-carboxamidina (139 mg, 482,49 μ mol, 85,4 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,08 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 8,97-8,84 (m, 2 H), 8,31 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1 H), 2,60 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 1,70 (dd, $J = 6,7, 13,6$ Hz, 4 H); ES-LCMS m/z 260,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*]indazol-4-ol



[00293] A uma solução agitada de 5-fluoro-*N'*-(4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-indazol-3-il)piridina-3 -carboxamidina (139 mg, 482,49 μ mol, 1 eq) em 1,4-dioxano (2,5 mL) e THF (2,5 mL) foi adicionado trifosgênio (114,54 mg, 578,98 μ mol, 69,84 μ L, 1,2 eq). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*]indazol-4-ol (135 mg, cru) como um óleo amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,14 (s, 1 H), 8,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,41 (td, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1 H), 2,82 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 1,87 (dd, $J = 8,7, 15,2$ Hz, 4 H); ES-LCMS m/z 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

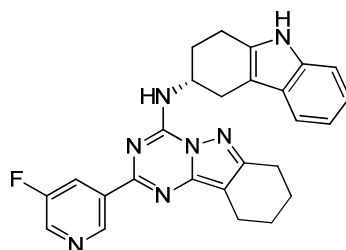
Etapa 3: 4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*]indazol



[00294] A uma solução agitada de 2-(5-fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-

tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*] indazol-4-ol (135 mg, 473,23 μ mol, 1 eq) em tolueno (6 mL) foram adicionados DIEA (183,48 mg, 1,42 mmol, 247,28 μ L, 3 eq) e POCl₃ (742,50 mg, 4,84 mmol, 450,00 μ L, 10,23 eq). A mistura de reação foi agitada a 120 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*]indazol (150 mg, cru, 2HCl) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS *m/z* 304,0, 306,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: (3*R*)-*N*-[8-Isopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-30)

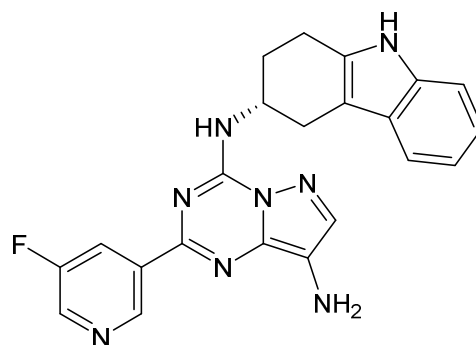


[00295] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino [1,2-*b*]indazol (150 mg, 398,25 μ mol, 1 eq, 2HCl) em ACN (10 mL) foram adicionados DIEA (257,35 mg, 1,99 mmol, 346,84 μ L, 5 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (74,18 mg, 398,25 μ mol, 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: DuraShell 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 59 %-89 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-7,8,9,10-tetra-hidro-[1,3,5]triazino[1,2-*b*]indazol-4-amina (60,53 mg, 114,98 μ mol, 28,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, [α]_{30,4}^D = + 8,157 (DMSO, *c* = 0,108 g/100 mL) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,61-8,54 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,11-2,88 (m, 3

H), 2,81 (td, $J = 5,9, 11,7$ Hz, 4 H), 2,43-2,20 (m, 2 H), 1,91 (dd, $J = 7,1, 13,9$ Hz, 4 H); ES-LCMS m/z 454,2 $[M+H]^+$.

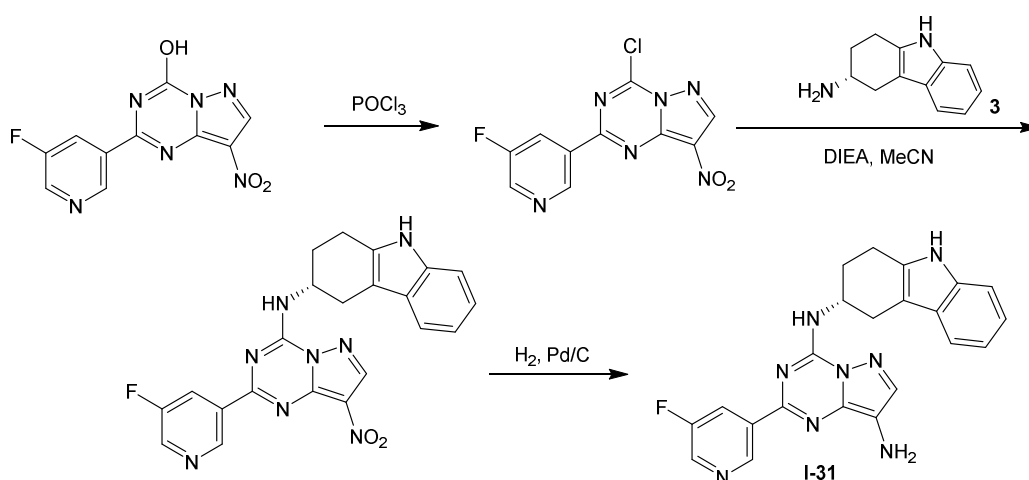
Exemplo 32

Síntese do Composto I-31

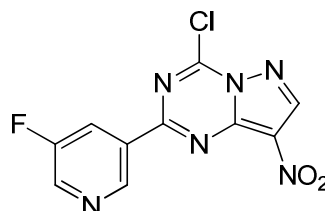


I-31

Esquema Sintético:



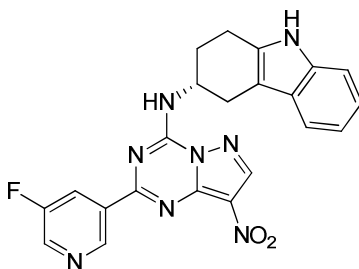
Etapa 1: **4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina**



[00296] A uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq) em tolueno (10 mL) foram adicionados POCl_3 (33,00 g, 215,22 mmol, 20 mL, 118,88 eq) e DIEA (701,94 mg, 5,43 mmol, 946,01 μL , 3 eq). A mistura foi agitada a

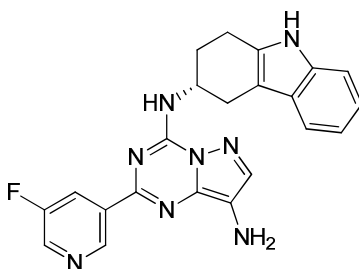
120 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (533,39 mg, cru) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS m/z 295,0, 297,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina)**



[00297] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (300 mg, 1,02 mmol, 1 eq) em CH₃CN (30 mL) foram adicionados DIEA (526,40 mg, 4,07 mmol, 709,43 μ L, 4 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (189,65 mg, 1,02 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 225,01 μ mol, 22,1 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,59 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,60-8,53 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 4,9, 15,7 Hz, 1 H), 3,11-2,93 (m, 3 H), 2,44-2,33 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 445,1 $[M+H]^+$.

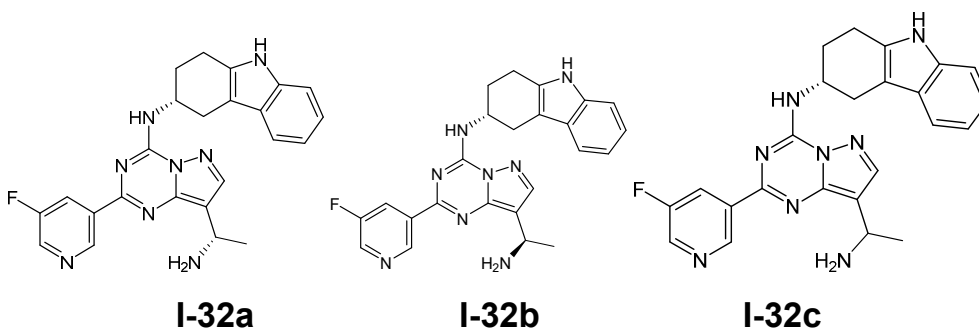
Etapa 3: **2-(5-Fluoro-3-piridil)-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4,8-diamina (I-31)**

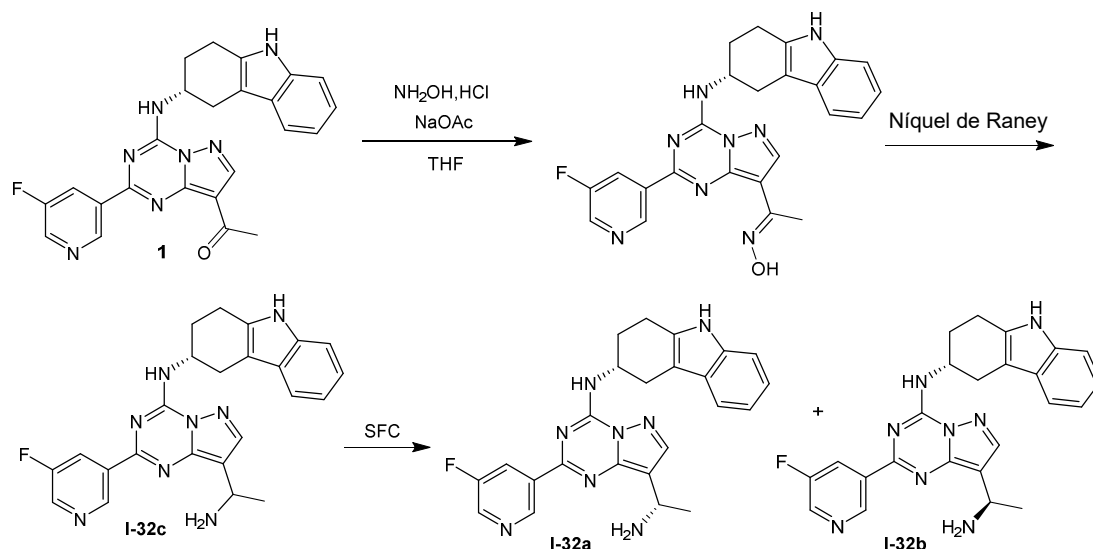


[00298] Uma mistura de (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (60 mg, 135,01 μmol , 1 eq), Zn (353,13 mg, 5,40 mmol, 40 eq) e NH_4Cl (288,87 mg, 5,40 mmol, 40 eq) em H_2O (5 mL) e EtOH (20 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 por 3 vezes, a mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 30 %-58 %, 9 min), seguido por liofilização para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-N4-[(3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4,8-diamina (17,03 mg, 39,37 μmol , 29,2 % de rendimento, 95,8 % de pureza, $[\alpha]^{29,6}_{\text{D}} = + 20,592$ (DMSO, $c = 0,038$ g/100 mL) como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,48 (s, 1 H), 8,70-8,61 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,16-2,90 (m, 3 H), 2,40 (s, 1 H), 2,35-2,21 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

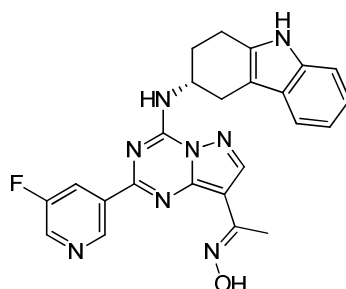
Exemplo 33

Síntese dos Compostos I-32a, I-32b e I-32c



Esquema Sintético:

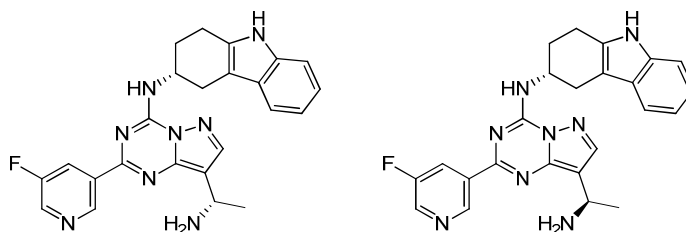
Etapa 1: 1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima



[00299] A uma solução de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona (200 mg, 453,04 μmol , 1 eq) em THF (20 mL) foram adicionados $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (37,78 mg, 543,65 μmol , 1,2 eq) e NaOAc (55,75 mg, 679,56 μmol , 1,5 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 12 h sob atmosfera de N_2 . A mistura foi concentrada e água (20 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima (200 mg, 413,17 μmol , 91,2 % de rendimento, 94,3 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ

ppm 9,38 (s, 1 H), 8,56-8,52 (m, 1 H), 8,51-8,41 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,06-6,99 (m, 1 H), 6,97-6,89 (m, 1 H), 4,84-4,81 (m, 1 H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 3,09-2,88 (m, 3 H), 2,59-2,51 (m, 3 H), 2,42-2,20 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 457,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: **(3R)-N-[8-[(1S)-1-Aminoetil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-32a)&(3R)-N-[8-[(1R)-1-aminoetil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-32b)**

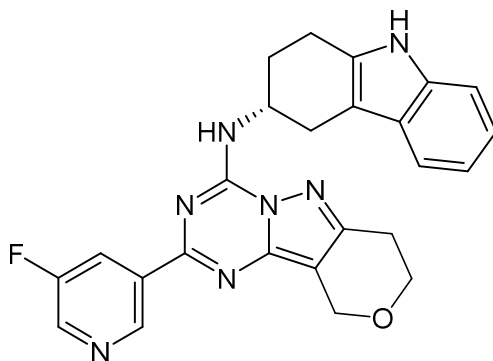


[00300] Uma mistura de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima (80 mg, 165,27 μmol , 1 eq), Ni de Raney (100 mg, necessário para remover água) e NH_3/MeOH (7 M, 2,40 mL) em MeOH (30 mL) foi agitada sob H_2 (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 25 °C durante 3 h. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi separado por SFC quiral (coluna: Phenomenex-Amylose-1 (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 40 %-40 %) para produzir Pico 1 e Pico 2. Um dos picos foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Boston Prime C18 150*30 mm 5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de hidróxido de amônia v/v)-ACN]; B %: 43 %-73 %, 9 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (DCM/MeOH = 8/1, $R_f = 0,30$) para produzir um enantiômero (14,53 mg, 32,84 μmol , 19,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: $R_t =$

2,832, ee = 98,162 %, $[\alpha]^{28,9}_D = -32,128$ (MeOH, c = 0,020 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 1 H), 4,80-4,68 (m, 1 H), 4,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,28-3,18 (m, 1 H), 3,09-2,87 (m, 3 H), 2,37 (s, 1 H), 2,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 426,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi separado por SFC quiral (coluna: Phenomenex-Amylose-1 (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 40 %-40 %). A fração desejada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (DCM/MeOH = 8/1, $R_f = 0,30$) para produzir outro enantiômero (4,48 mg, 9,70 μmol , 5,9 % de rendimento, 95,8 % de pureza, SFC: $R_t = 3,640$, ee = 96,138 %, $[\alpha]^{29,4}_D = -24,575$ (MeOH, c = 0,006 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 4,79-4,70 (m, 1 H), 4,50-4,40 (m, 1 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 3,13-2,84 (m, 3 H), 2,40-2,30 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 426,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

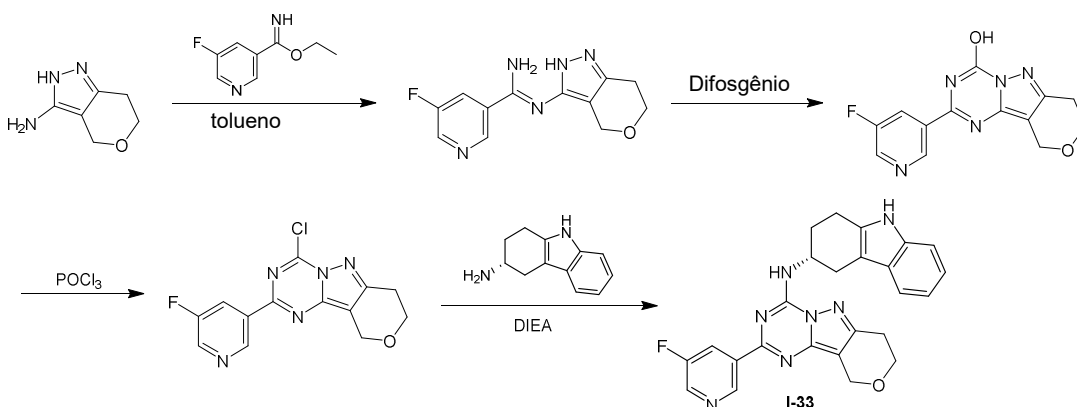
Exemplo 34

Síntese do Composto I-33

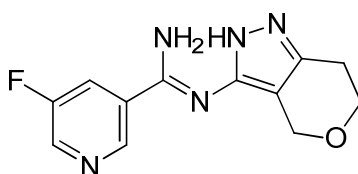


I-33

Esquema Sintético:

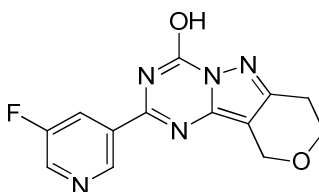


Etapa 1: 5-Fluoro-*N'*-(2,4,6,7-tetra-hidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-il)piridina-3-carboxamidina



[00301] A uma solução agitada de etil 5-fluoropiridina-3-carboximidato (381,63 mg, 2,16 mmol, 1 eq) em tolueno (8 mL) foi adicionado 2,4,6,7-tetra-hidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-amina (300 mg, 2,16 mmol, 1 eq). A mistura de reação foi agitada a 120 °C durante 12 h sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C sob banho com água gelada e filtrada. A massa filtrada foi concentrada para produzir 5-fluoro-*N'*-(2,4,6,7-tetra-hidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-il)piridina-3-carboxamidina (415 mg, 1,54 mmol, 71,3 % de rendimento, 96,8 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,11-8,04 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,75 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H); ES-LCMS *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

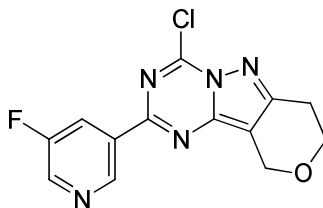
Etapa 2: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7H-pirano[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazin-4-ol



[00302] A uma solução agitada de 5-fluoro-*N'*-(2,4,6,7-tetra-

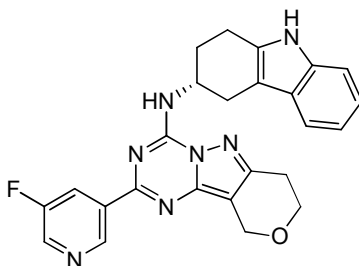
hidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-il)piridina-3-carboxamida (415 mg, 1,54 mmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (2,5 mL) e THF (2,5 mL) foi adicionado difosgênio (760,49 mg, 3,84 mmol, 463,71 μ L, 2,5 eq). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 12 h. A mistura foi resfriada a 28 °C e filtrada. A massa filtrada foi concentrada para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirano[2,3]pirazolo[2,4-*c*] [1,3,5]triazin-4-ol (450 mg, cru, HCl) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,16 (s, 1 H), 8,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,46 (td, $J = 2,3, 8,8$ Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,03 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 2,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H); ES-LCMS m/z 288,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: **4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirano[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina**



[00303] A uma solução agitada de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirano[2,3]pirazolo [2,4-*c*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, 463,38 μ mol, 1 eq, HCl) em tolueno (5 mL) foram adicionados DIEA (179,66 mg, 1,39 mmol, 242,13 μ L, 3 eq) e POCl_3 (726,84 mg, 4,74 mmol, 440,51 μ L, 10,23 eq). A mistura de reação foi agitada a 120 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirano[2,3]pirazolo [2,4-*c*][1,3,5]triazina (160 mg, cru, 2HCl) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS m/z 306,1, 308,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

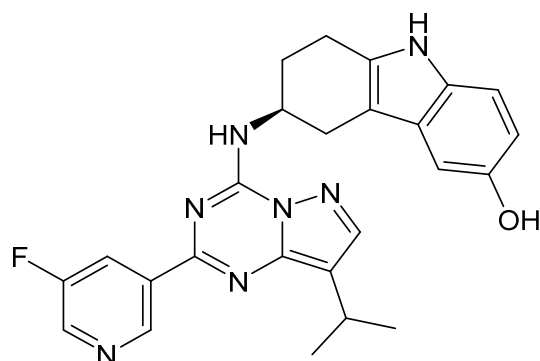
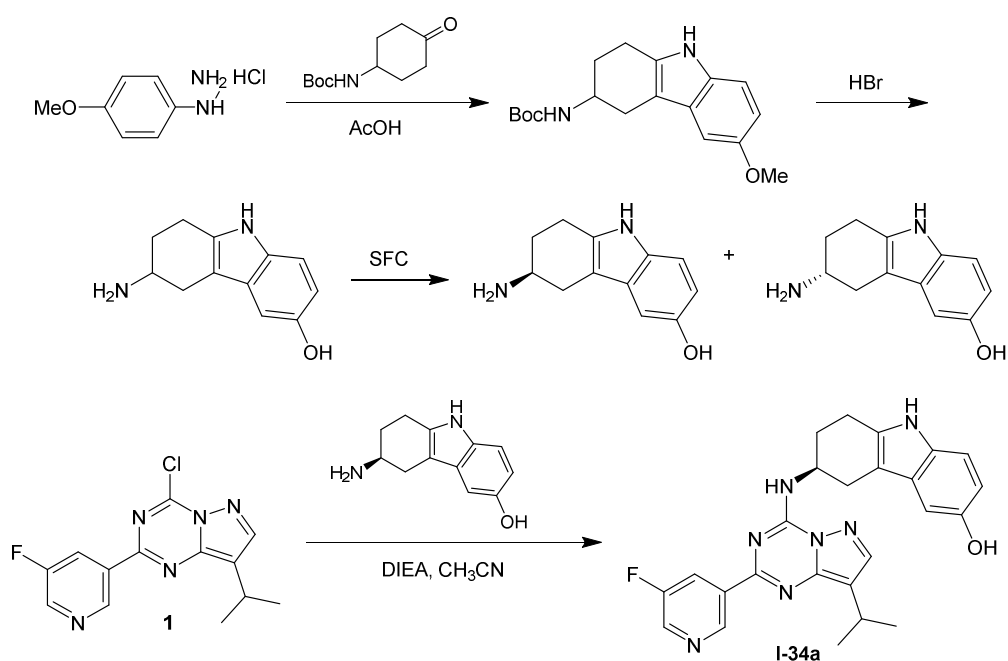
Etapa 4: **(3*R*)-*N*-[8-Isopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-33)**



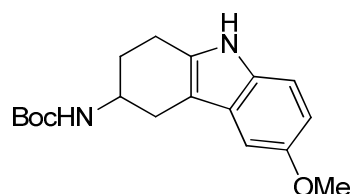
[00304] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7H-pirano[2,3]pirazolo [2,4-c][1,3,5]triazina (160 mg, 422,59 μmol , 1 eq, 2HCl) em ACN (10 mL) foram adicionados DIEA (273,08 mg, 2,11 mmol, 368,03 μL , 5 eq) e (3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (82,64 mg, 443,72 μmol , 1,05 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: DuraShell 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,04 % de HCl)-ACN]; B %: 52 %-82 %,8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-N-[(3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-8,10-di-hidro-7H-pirano[2,3]pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazin-4-amina (34,1 mg, 64,53 μmol , 15,3 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{28,6}_{\text{D}} = + 17,400$ (DMSO, $c = 0,050$ g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,80-8,71 (m, 2 H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 6,98-6,91 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,86-4,85 (m, 1 H), 4,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,08-2,87 (m, 5 H), 2,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 2,32-2,19 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 35

Síntese do Composto I-34a

**I-34a****Esquema Sintético:**

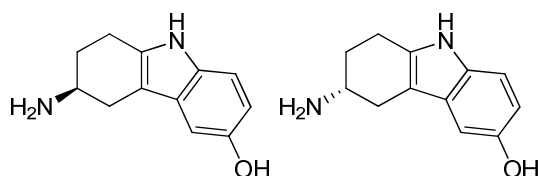
Etapa 1: *tert*-Butil *N*-(6-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato



[00305] A uma solução de (4-metoxifenil)hidrazina (2 g, 11,45 mmol, 1 eq, HCl) em EtOH (40 mL) foi adicionado *tert*-butil *N*-(4-oxociclo-hexil)carbamato (2,44 g, 11,45 mmol, 2,44 mL, 1 eq) e em seguida a mistura foi agitada a 70 °C durante 1 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia

de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) para produzir *terc*-butil *N*-(6-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (2,9 g, 8,71 mmol, 76,1 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,88-3,81 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,97 (dd, J = 5,3, 14,8 Hz, 1 H), 2,86-2,75 (m, 2 H), 2,48 (dd, J = 9,2, 14,8 Hz, 1 H), 2,11 (dd, J = 3,3, 8,2 Hz, 1 H), 1,88-1,75 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 317,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

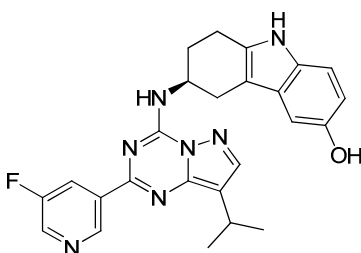
Etapa 2: (6*S*)-6-Amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol&(6*R*)-6-Amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol



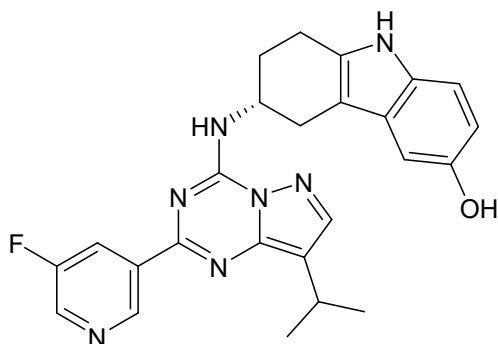
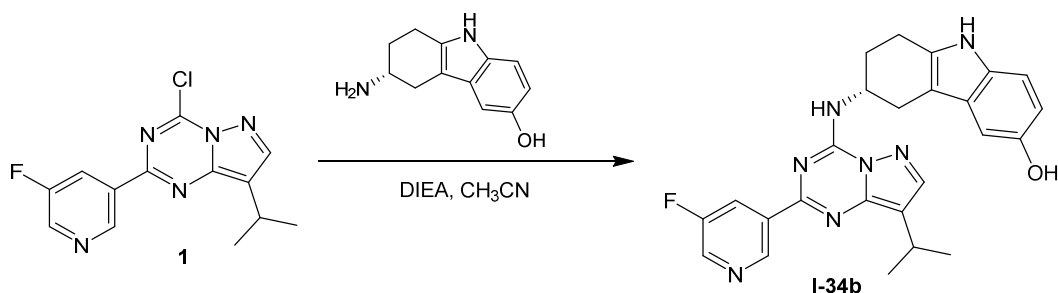
[00306] Uma solução de *terc*-butil *N*-(6-metóxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato (500 mg, 1,50 mmol, 1 eq) em HBr (10 mL) foi agitada a 120 °C durante 2 h. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) indicou que o material de partida desapareceu, e uma nova mancha principal com maior polaridade foi detectada. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm,10 um); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 50 %-50 %) para produzir (6*S*)-6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol (90 mg, 432,98 μmol , 28,9 % de rendimento, 97,3 % de pureza, SFC: R_t = 3,057) como um sólido cinza. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1 H), 3,23-3,11 (m, 1 H), 2,92 (dd, J = 4,6, 14,7 Hz, 1 H), 2,85-2,75 (m, 2 H), 2,37 (dd, J = 8,8, 14,7 Hz, 1 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,75 (tdd, J = 7,9, 10,2, 12,6 Hz, 1 H); ES-LCMS m/z 203,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. E (6*R*)-6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol (90 mg, 435,20 μmol , 29,0 % de rendimento, 97,8 %

de pureza, SFC: $R_t = 3,863$) como um sólido cinza. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1 H), 3,23-3,12 (m, 1 H), 2,92 (dd, $J = 5,0, 15,0$ Hz, 1 H), 2,84-2,76 (m, 2 H), 2,38 (dd, $J = 8,8, 14,9$ Hz, 1 H), 2,07 (td, $J = 4,2, 8,2$ Hz, 1 H), 1,83-1,69 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 203,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

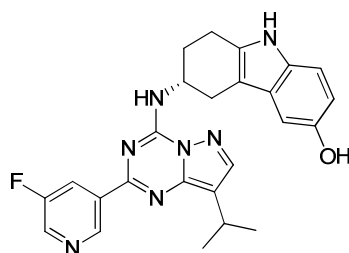
Etapa 3: (6S)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-ol (I-34a)



[00307] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (100 mg, 336,29 μmol , 1 eq), (6S)-6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-ol (69,90 mg, 336,29 μmol , 1 eq) e DIEA (173,85 mg, 1,35 mmol, 234,30 μL , 4 eq) em ACN (10 mL) foi agitada a 80 °C durante 10 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (6S)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-ol (16,09 mg, 28,70 μmol , 8,5 % de rendimento, 94,6 % de pureza, 2HCl, SFC: $R_t = 2,082$, ee = 97,2 %, $[\alpha]^{31,0}_{\text{D}} = -54,724$, DMSO, c = 0,040 g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,45 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,44 (dd, $J = 1,5, 9,8$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,23 (td, $J = 6,8, 13,7$ Hz, 1 H), 3,04-2,95 (m, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,19 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 36**Síntese do Composto I-34b****I-34b****Esquema Sintético:**

Etapa 1: (6*R*)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol (I-34b)

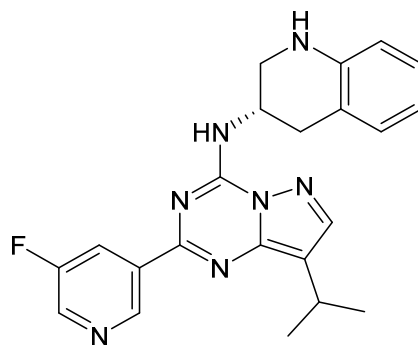


[00308] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (100 mg, 336,29 μ mol, 1 eq), (6*R*)-6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol (69,55 mg, 336,29 μ mol, 1 eq) e DIEA (173,85 mg, 1,35 mmol, 234,30 μ L, 4 eq) em ACN (10 mL) foi agitada a 80 °C durante 10 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 55 %-85 %, 8 min) seguido por liofilização para produzir (6*R*)-6-[[2-(5-

fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-ol (15,02 mg, 27,13 μ mol, 8,1 % de rendimento, 95,8 % de pureza, 2HCl, SFC: $R_t = 3,105$, $[\alpha]^{30,9}_D = +14,611$, DMSO, $c = 0,022$ g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,45 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,44 (dd, $J = 1,6, 9,9$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,09-7,04 (m, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,24 (td, $J = 7,0, 13,9$ Hz, 1 H), 3,04-2,95 (m, 2 H), 2,91-2,81 (m, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

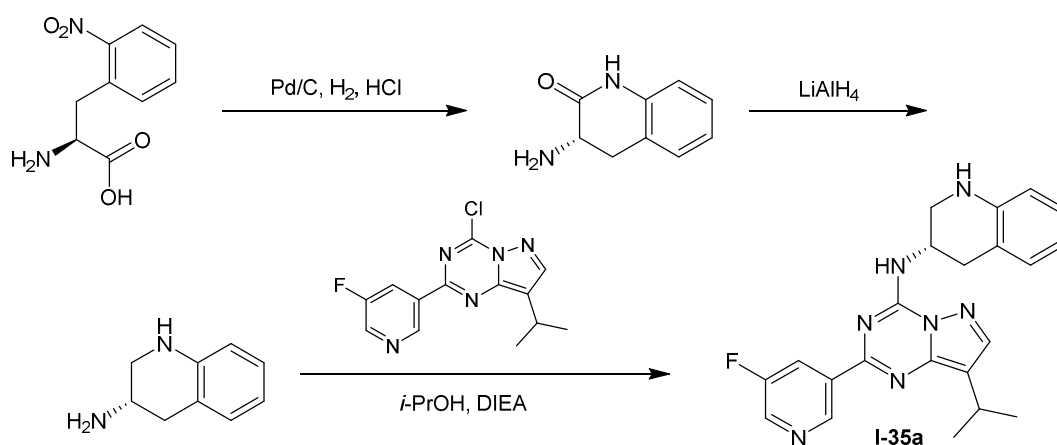
Exemplo 37

Síntese do Composto I-35a

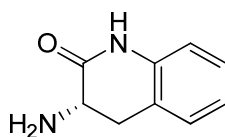


I-35a

Esquema Sintético:

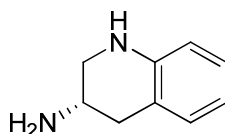


Etapa 1: (3S)-3-Amino-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona



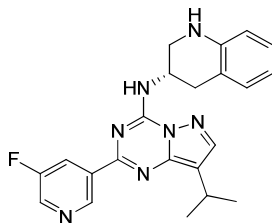
[00309] A uma solução de ácido (2S)-2-amino-3-(2-nitrofenil)propanoico (500 mg, 2,38 mmol, 1 eq) em MeOH (20 mL) foram adicionados HCl (12 M, 198,24 μ L, 1 eq) e Pd/C (1 g, 10 % de pureza). A mistura de reação foi agitada a 40 °C sob atmosfera de H₂ (3,51 kg/cm² (50 psi)) durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para produzir (3S)-3-amino-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (420 mg, 2,33 mmol, 98,0 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,29-7,23 (m, 2 H), 7,09-7,03 (m, 1 H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 6,7, 14,7 Hz, 1 H), 3,29-3,23 (m, 1 H), 3,19-3,10 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 163,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: (3S)-1,2,3,4-Tetra-hidroquinolin-3-amina



[00310] A uma solução de (3S)-3-amino-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (120 mg, 665,89 μ mol, 1 eq) em THF (15 mL) foi adicionado LAH (126,35 mg, 3,33 mmol, 5 eq) a 0 °C em porções. A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 2 h. H₂O (1 mL), solução de NaOH 10 % (1 mL) e H₂O (3 mL) foram adicionados lentamente até interromper bruscamente a reação. Em seguida, MgSO₄ foi adicionado e filtrado. O filtrado foi concentrado para produzir (3S)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (120 mg, 603,22 μ mol, 90,6 % de rendimento, 74,5 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,95-6,88 (m, 2 H), 6,60-6,50 (m, 2 H), 3,32-3,30 (m, 1 H), 3,20 (ddt, *J* = 3,5, 4,7, 7,8 Hz, 1 H), 3,01-2,93 (m, 2 H), 2,57 (dd, *J* = 7,5, 15,8 Hz, 1 H); ES-LCMS *m/z* 149,1 [M+H]⁺.

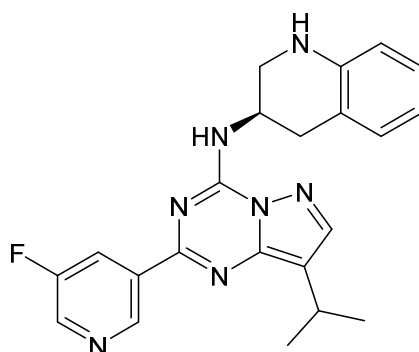
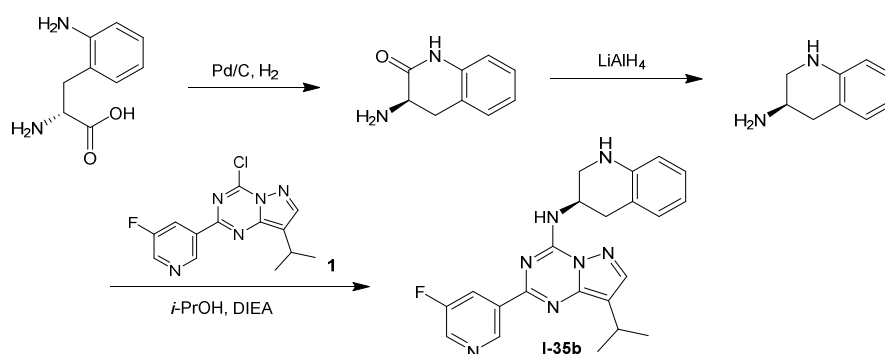
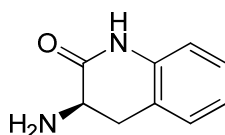
Etapa 3: (3S)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (I-35a)



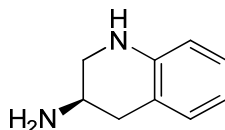
[00311] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (100 mg, 336,29 μmol , 1 eq), (3S)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (66,90 mg, 336,29 μmol , 1 eq) e DIEA (173,85 mg, 1,35 mmol, 234,30 μL , 4 eq) em ACN (10 mL) foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada a um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 65 %-95 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir (3S)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (69,33 mg, 132,86 μmol , 39,5 % de rendimento, 98,3 % de pureza, 3HCl, SFC: Rt = 4,759, ee = 99 %, $[\alpha]^{29,2}_{\text{D}} = 5,265$, DMSO, c = 0,032 g/100 mL) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 8,67-8,59 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,33-7,26 (m, 2 H), 7,21-7,13 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 3,83 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,47-3,38 (m, 1 H), 3,32-3,21 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 38

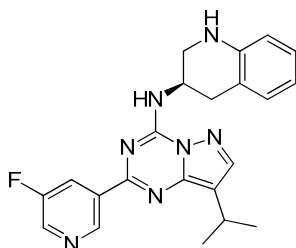
Síntese do Composto I-35b

**I-35b****Esquema Sintético:****Etapa 1: (3R)-3-Amino-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona**

[00312] A uma solução de ácido (2R)-2-amino-3-(2-nitrofenil)propanoico (500,00 mg, 2,38 mmol, 1 eq) em MeOH (20 mL) e HCl conc. (12 M, 0,1 mL, 36 % de pureza, 0,5 eq) foi adicionado Pd/C (50 mg, 2,38 mmol, 10 % de pureza) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada durante 12 h a 40 °C sob atmosfera de H₂. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir (3R)-3-amino-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona (500 mg, 2,27 mmol, 95,2 % de rendimento, 90,0 % de pureza, HCl) como um sólido esbranquiçado que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,31-7,24 (m, 2 H), 7,11-7,03 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,22 (dd, *J* = 6,7, 14,7 Hz, 1 H), 3,31-3,25 (m, 1 H), 3,21-3,12 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 163,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-1,2,3,4-Tetra-hidroquinolin-3-amina

[00313] A uma solução de (3*R*)-3-amino-3,4-di-hidro-1*H*-quinolin-2-ona (150 mg, 832,36 μ mol, 1 eq, HCl) em THF (20 mL) foi adicionado LAH (157,94 mg, 4,16 mmol, 5 eq) sob atmosfera de N₂ a 0 °C. A mistura foi agitada a 40 °C durante 3 h. H₂O (0,5 mL), solução de NaOH 10 % (0,5 mL) e H₂O (1,5 mL) foram adicionados lentamente em sequência até interromper bruscamente a reação. Em seguida, Na₂SO₄ foi adicionado e filtrado. O filtrado foi concentrado para produzir (3*R*)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (100 mg, cru) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,93-6,86 (m, 2 H), 6,57-6,48 (m, 2 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,99-2,91 (m, 2 H), 2,55 (dd, *J* = 7,6, 16,4 Hz, 1 H); ES-LCMS *m/z* 149,1 [M+H]⁺.

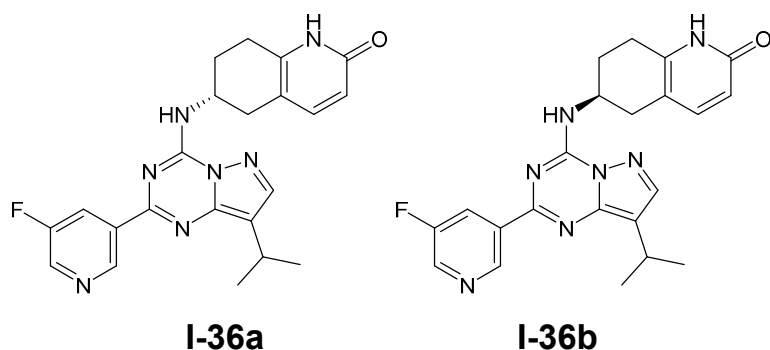
Etapa 3: (R)-N-(2-(5-Fluoropiridin-3-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (I-35b)

[00314] A uma solução de (3*R*)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (100 mg, 674,74 μ mol, 1 eq) em CH₃CN (15 mL) foram adicionados 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (200,64 mg, 674,74 μ mol, 1 eq) e DIEA (261,62 mg, 2,02 mmol, 352,58 μ L, 3 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m); fase móvel: [0,1 % de NH₃·H₂O EtOH]; B %: 35 %-35 %, 8 min). A fração desejada foi

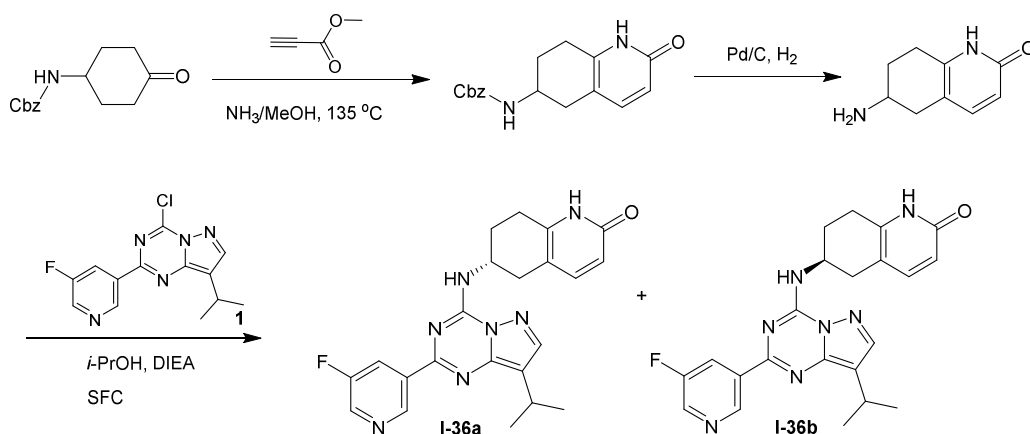
concentrada para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-3-amina (21,48 mg, 53,24 μ mol, 7,8 % de rendimento, 100 % de pureza, SFC: Rt = 5,123 min, ee = 99,58 %, $[\alpha]^{30,2}_D = -37,52$ (MeOH, $c = 0,045$ g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,60-8,49 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,03-6,92 (m, 2 H), 6,66-6,58 (m, 2 H), 4,94 (m, 1 H), 3,59 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 3,41 (dd, $J = 6,6, 11,2$ Hz, 1 H), 3,30-3,20 (m, 2 H), 3,14-3,01 (m, 1 H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 39

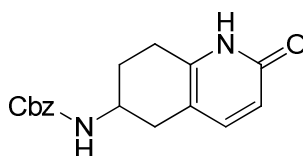
Síntese dos Compostos I-36a e I-36b



Esquema Sintético:

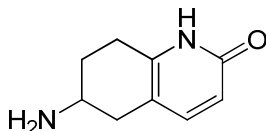


Etapa 1: **Benzil** *N*-(2-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-6-il)carbamato



[00315] Uma mistura de benzil *N*-(4-oxociclo-hexil)carbamato (2 g, 8,09 mmol, 1 eq), metil prop-2-inoato (1,43 g, 16,98 mmol, 1,41 mL, 2,1 eq), NH₃/MeOH (7 M, 20 mL, 17,31 eq) em *i*-PrOH (15 mL) foi agitada a 135 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo ao qual foi adicionado MeOH (10 mL), agitado durante 0,5 h. A suspensão foi filtrada, enxaguada com MeOH (5 mL x 2), coletada e secada em vácuo para produzir benzil *N*-(2-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-6-il)carbamato (900 mg, 3,02 mmol, 37,3 % de rendimento, 100 % de pureza) como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41-7,31 (m, 5 H), 7,13 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 2,68-2,52 (m, 3 H), 2,30 (dd, *J* = 8,8, 15,7 Hz, 1 H), 1,88 (dd, *J* = 4,2, 8,3 Hz, 1 H), 1,68-1,49 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 299,2 [M+H]⁺.

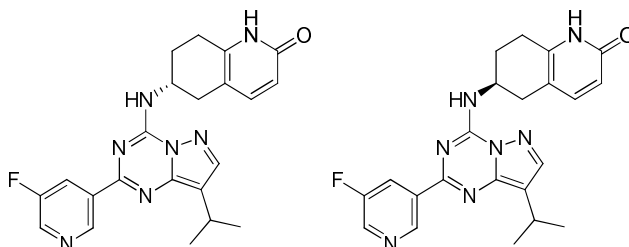
Etapa 2: 6-Amino-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-2-ona



[00316] A uma solução de benzil *N*-(2-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-6-il)carbamato (300 mg, 1,01 mmol, 1 eq) em THF (10 mL) e MeOH (10 mL) foi adicionado Pd/C (80 mg, 10 %) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h sob H₂ (3,51 kg/cm² (50 psi)). A mistura foi filtrada, a massa foi enxaguada com MeOH (30 mL x 2). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 6-amino-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-2-ona (165 mg, 897,33 μmol, 89,2 % de rendimento, 89,3 % de pureza) como um sólido branco que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,80-2,67 (m, 3 H), 2,32 (dd, *J* = 9,2, 15,7 Hz, 1 H), 2,01 (br s, 1 H), 1,73-1,53 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 165,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: (R)-6-((2-(5-Fluoropiridin-3-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-il)amino)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2(1*H*)-ona (I-36a) & (S)-6-((2-(5-Fluoropiridin-3-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)amino)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2(1*H*)-ona (I-36b)

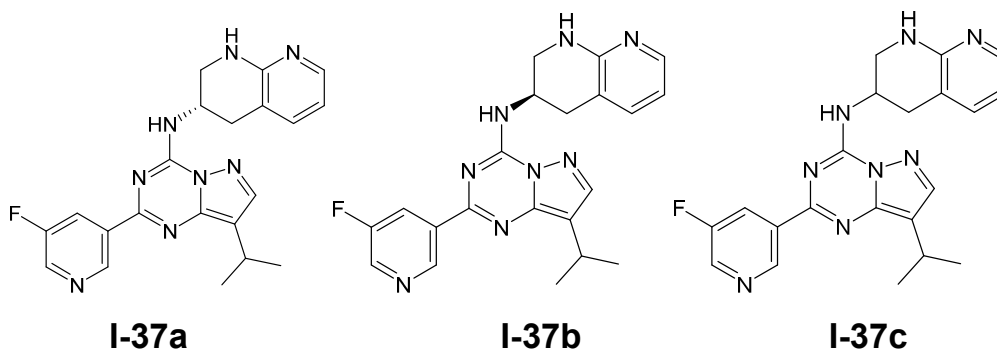


[00317] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (266,83 mg, 897,33 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados DIEA (347,91 mg, 2,69 mmol, 468,88 μL , 3 eq) e 6-amino-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-quinolin-2-ona (165 mg, 897,33 μmol , 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de EtOAc to EtOAc/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,54) para produzir o produto cru que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ IPA]; B %: 40 %-40 %). As frações desejadas foram concentradas para produzir dois produtos crus. Um dos produtos crus foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: DuraShell 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 57 %-87 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (64,26 mg, 126,33 μmol , 21,5 % de rendimento, 96,8 % de pureza, 2HCl, SFC: R_t = 1,870 min, ee = 96,48 %, $[\alpha]^{29,7}_D$ = + 11,184 (MeOH, c = 0,048 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,42-11,51 (m, 1 H), 9,41-9,38 (m, 1 H), 9,01 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,50-8,44 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,28 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 3,27-3,15 (m, 1 H), 2,91-2,68 (m, 4 H), 2,15-1,90 (m, 2 H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 420,2

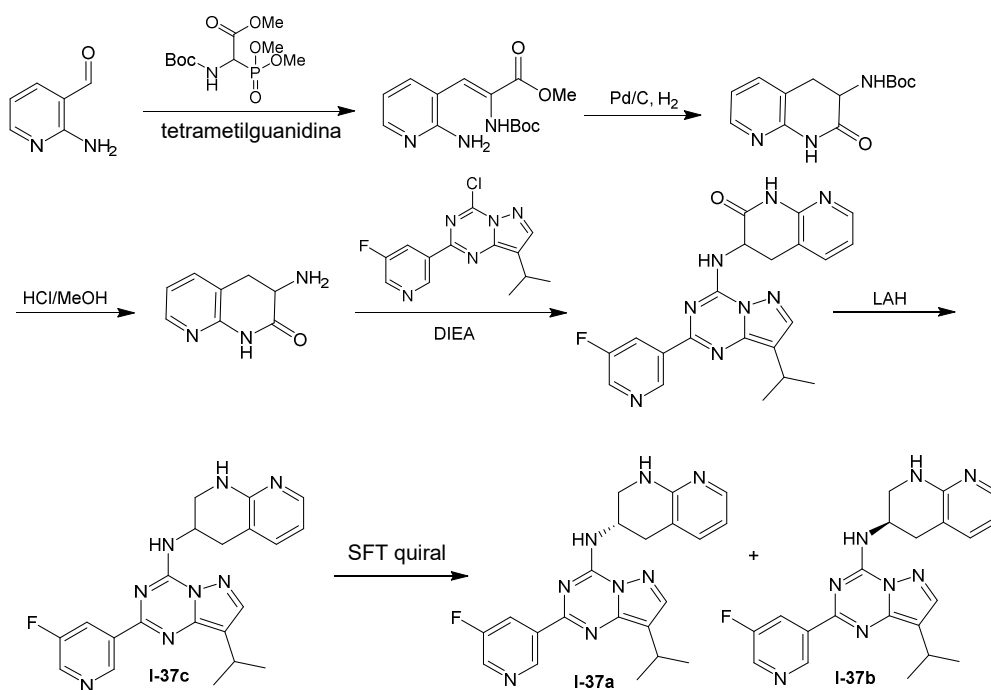
$[M+H]^+$. O outro desses produtos crus foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: DuraShell 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 57 %-87 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir o outro enantiômero (38,10 mg, 77,38 μ mol, 13,2 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 2,055 min, ee = 95,44 %, $[\alpha]^{29,8}_D = -13,070$ (MeOH, c = 0,044 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,72 (s, 1 H), 9,44-9,37 (m, 1 H), 9,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,51-8,43 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 3,21 (td, $J = 7,0, 13,9$ Hz, 1 H), 2,92-2,66 (m, 4 H), 2,13-1,90 (m, 2 H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 420,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 40

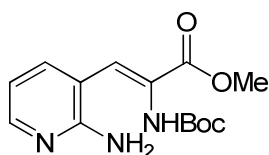
Síntese dos Compostos I-37a, I-37b e I-37c



Esquema Sintético:



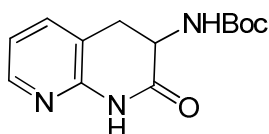
Etapa 1: **Metil (Z)-3-(2-amino-3-piridil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato**



[00318] A uma solução de metil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato (5,48 g, 18,42 mmol, 1 eq) em THF (135 mL) foi adicionado tetrametilguanidina (2,23 g, 19,34 mmol, 2,42 mL, 1,05 eq) lentamente a -70 °C sob N₂. Depois de ser agitada durante 15 min, uma solução de 2-aminopiridina-3-carbaldeído (2,25 g, 18,42 mmol, 1 eq) em THF (50 mL) foi adicionado gota a gota a -70 °C. A mistura resultante foi agitada durante 12 h a 25 °C. A mistura de reação foi interrompida bruscamente por adição de água (100 mL), extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo, que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,24) para produzir metil (Z)-3-(2-amino-3-piridil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato (3,1 g, 10,04 mmol,

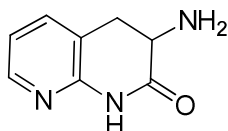
54,5 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,75-8,35 (m, 1 H), 7,93 (dd, $J = 1,7$, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 1,5$, 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (br s, 1 H), 6,58 (dd, $J = 4,9$, 7,6 Hz, 1 H), 6,10 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 294,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: ***tert*-Butil *N*-(2-oxo-3,4-di-hidro-1*H*-1,8-naftiridin-3-il)carbamato**



[00319] A uma solução de metil (*Z*)-3-(2-amino-3-piridil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato (2,1 g, 6,80 mmol, 1 eq) em EtOH (60 mL) foi adicionado Pd/C (400 mg, 10 % de pureza) sob H_2 (30 psi). A mistura foi agitada a 25 °C durante 24 h. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir *tert*-butil *N*-(2-oxo-3,4-di-hidro-1*H*-1,8-naftiridin-3-il)carbamato (1,6 g, cru) como um sólido branco que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,61 (br s, 1 H), 8,11 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,11-6,89 (m, 2 H), 4,31-4,15 (m, 1 H), 3,08-2,84 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 264,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

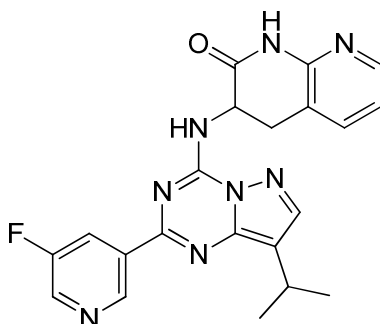
Etapa 3: **3-Amino-3,4-di-hidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona**



[00320] A uma solução de *tert*-butil *N*-(2-oxo-3,4-di-hidro-1*H*-1,8-naftiridin-3-il)carbamato (500 mg, 1,90 mmol, 1 eq) em DCM (5 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (4 M, 5 mL). A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 3-amino-3,4-di-hidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (450 mg, cru, 2HCl) como um sólido branco que foi usado na próxima etapa sem

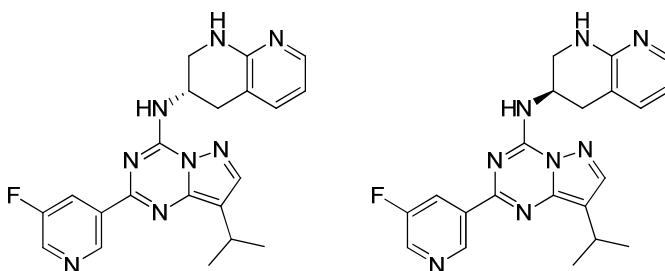
outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,14 (s, 1 H), 8,72-8,55 (m, 2 H), 8,18 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,05 (dd, $J = 4,9, 7,4$ Hz, 1 H), 4,46-4,27 (m, 1 H), 3,26-3,06 (m, 2H).

Etapa 4: **3-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-3,4-di-hidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (I-37c)**



[00321] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (396,74 mg, 1,33 mmol, 0,7 eq) em *i*-PrOH (20 mL) foram adicionados DIEA (985,34 mg, 7,62 mmol, 1,33 mL, 4 eq) e 3-amino-3,4-di-hidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (450 mg, 1,91 mmol, 1 eq, 2HCl). A mistura foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,24$) para produzir 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-3,4-di-hidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (280 mg, 659,14 μmol , 34,5 % de rendimento, 98,5 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,36 (s, 1 H), 8,54-8,41 (m, 2 H), 8,21 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,08 (dd, $J = 5,1, 7,6$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 7,0, 14,3$ Hz, 1 H), 3,57-3,49 (m, 1 H), 3,47-3,34 (m, 2 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: **(3S)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-3-amina (I-37a)&(3R)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridin-3-amina (I-37b)**

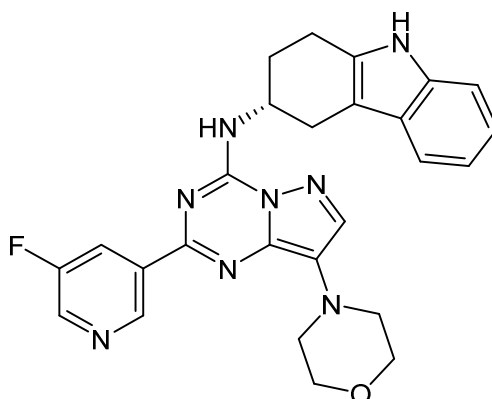


[00322] A uma solução de 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-3,4-di-hidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (230 mg, 541,43 μmol , 1 eq) em THF (25 mL) foi adicionado LAH (102,75 mg, 2,71 mmol, 5 eq) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com THF (100 mL), interrompida bruscamente por adição de água (0,11 mL), NaOH *aq.* 10 % (0,11 mL), água (0,33 mL) em sequência a 0 °C. Depois de ser agitada durante 30 min, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49) para produzir um produto (150 mg). O produto foi separado por SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*30 mm, 10 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B %: 40 %-40 %). Os resíduos foram purificados por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 10 min), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (17,52 mg, 34,10 μmol , 6,3 % de rendimento, 100 % de pureza, 3HCl, SFC: R_t = 1,914, ee = 100 %, $[\alpha]^{30,0}_{\text{D}}$ = +7,067 (MeOH, c = 0,065 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,90-8,83 (m, 1 H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,87-7,79 (m, 2 H), 6,91 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,10-5,02 (m, 1 H), 3,93 (dd, J = 2,8, 12,6 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 6,7, 12,8 Hz, 1 H), 3,42-3,32 (m, 2 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; e o outro enantiômero (18,38 mg, 35,77 μmol , 6,6 % de rendimento, 100 % de pureza, 3HCl, SFC: R_t = 1,560, ee = 99,2 %, $[\alpha]^{29,8}_{\text{D}}$ = -17,487 (MeOH, c = 0,060 g/100 mL))

como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,80-8,70 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88-7,77 (m, 2 H), 6,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,09-5,00 (m, 1 H), 3,97-3,88 (m, 1 H), 3,75 (dd, $J = 7,0, 12,8$ Hz, 1 H), 3,43-3,32 (m, 2 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

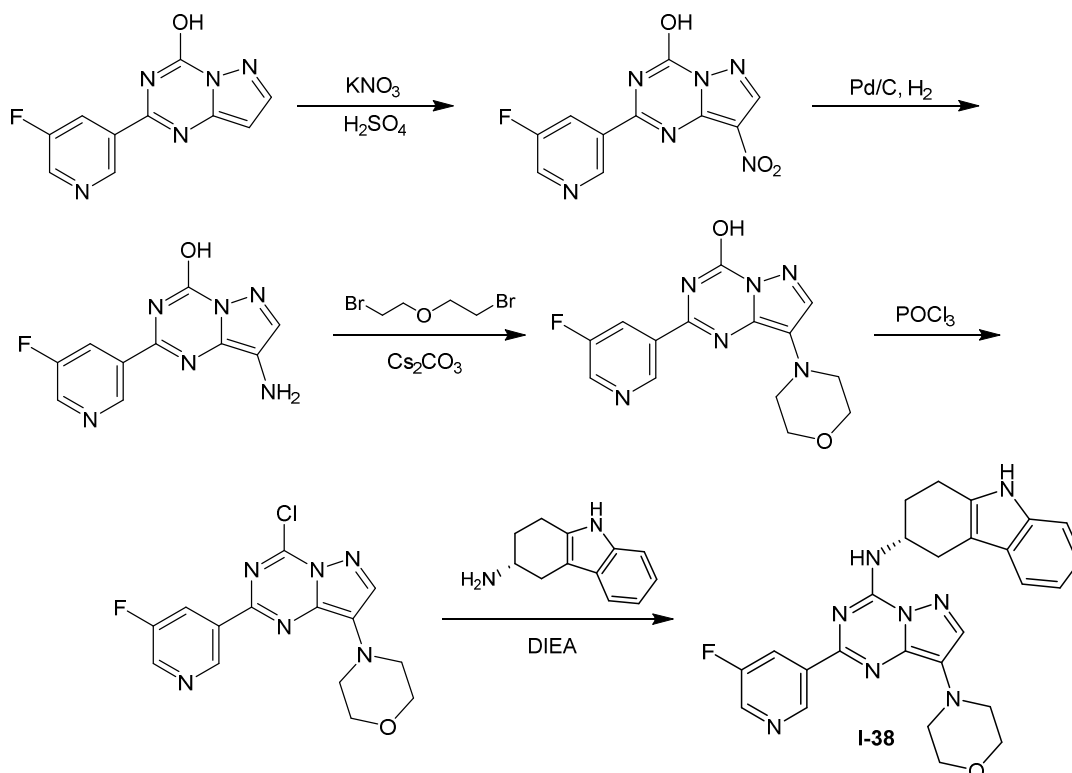
Exemplo 41

Síntese do Composto I-38



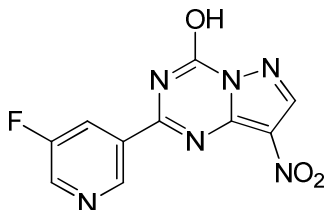
I-38

Esquema Sintético:



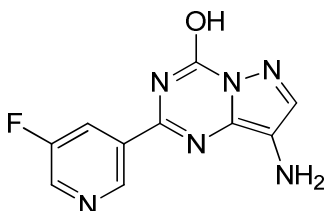
Etapa 1: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-nitro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-

ol



[00323] A uma mistura de 2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (9,2 g, 32,95 mmol, 1 eq) em H_2SO_4 (90 mL) foi adicionado KNO_3 (9,99 g, 98,85 mmol, 3 eq) em partes a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h. TLC (EtOAc, $R_f = 0,05$) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi vertida em água gelada (500 mL), ajustada em pH ~ 3 por NaOH sólido e filtrada. O sólido foi lavado com água (100 mL), secado sob pressão reduzida para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (8 g, 21,38 mmol, 64,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, H_2SO_4) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 8,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,38-8,34 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 277,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

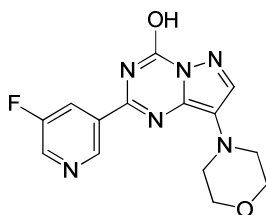
Etapa 2: 8-Amino-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol



[00324] Uma mistura de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-nitropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (8 g, 28,97 mmol, 1 eq) e Pd/C (1 g, 10 % de pureza) em MeOH (80 mL) e THF (80 mL) foi agitada sob H_2 (2,11 kg/cm² (30 psi)) a 25 °C durante 12 h. À mistura foi adicionado água (300 mL). A mistura foi acidificada com HCl aquoso (2 M) até o pH = 3 e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 8-amino-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (7,5 g, 26,27 mmol,

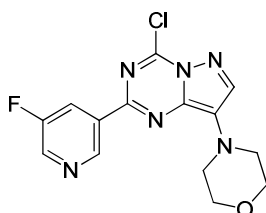
90,7 % de rendimento, 99,0 % de pureza, HCl) como um sólido esbranquiçado que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,16 (s, 1 H), 8,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,37 (td, $J = 2,4, 9,6$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 247,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: **2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-morfolino-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol**



[00325] A uma solução agitada de 8-amino-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (500 mg, 1,75 mmol, 1 eq, HCl) em DMF (30 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (2,85 g, 8,76 mmol, 5 eq) e 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano (446,74 mg, 1,93 mmol, 241,48 μL , 1,1 eq). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de DCM/MeOH = 100/1 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, $R_f = 0,15$) para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-morfolino-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (400 mg, 862,50 μmol , 49,3 % de rendimento, 68,2 % de pureza) como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,11 (s, 1 H), 8,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,30-8,26 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 3,89-3,85 (m, 4 H), 3,39-3,35 (m, 4 H); ES-LCMS m/z 317,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

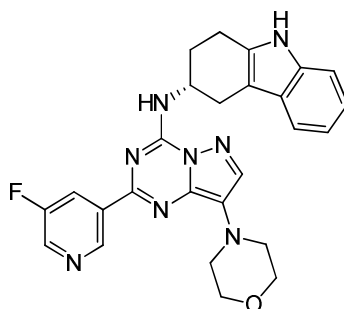
Etapa 4: **4-[4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]morfolina**



[00326] A uma solução agitada de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-morfolino-

pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (400 mg, 862,50 μ mol, 1 eq) em tolueno (5 mL) foram adicionados DIEA (334,41 mg, 2,59 mmol, 450,69 μ L, 3 eq) e POCl₃ (1,32 g, 8,62 mmol, 801,50 μ L, 10 eq). A mistura de reação foi agitada a 120 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 4-[4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]morfolina (300 mg, 390,77 μ mol, 45,3 % de rendimento, 53,1 % de pureza, 2HCl) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS *m/z* 335,1, 337,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: (3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-38)

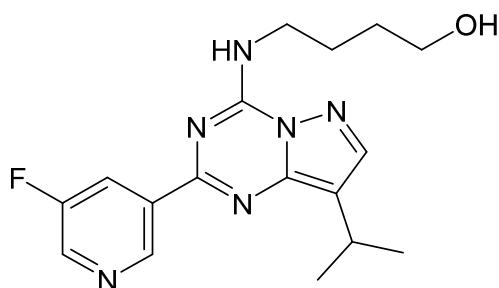


[00327] A uma solução de 4-[4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]morfolina (300 mg, 390,77 μ mol, 1 eq, 2HCl) em ACN (5 mL) foram adicionados DIEA (252,52 mg, 1,95 mmol, 340,32 μ L, 5 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (72,78 mg, 390,77 μ mol, 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 53 %-83 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (29,64 mg, 49,91 μ mol, 12,8 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl, [α]_{29,0}^D = +5,657 (DMSO, c = 0,045 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* =

7,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 3,99 (m, 4 H), 3,72-3,45 (m, 4 H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 3,11-2,91 (m, 3 H), 2,39 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 2,32-2,21 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 485,3 $[M+H]^+$.

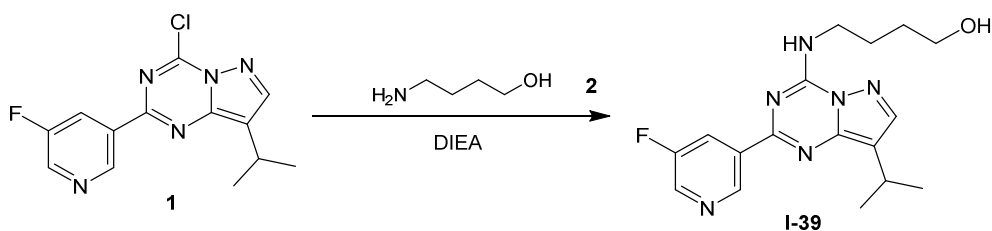
Exemplo 42

Síntese do Composto I-39

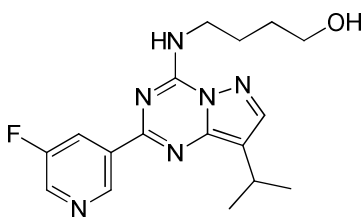


I-39

Esquema Sintético:



Etapa 1: **4-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]butan-1-ol (I-39)**

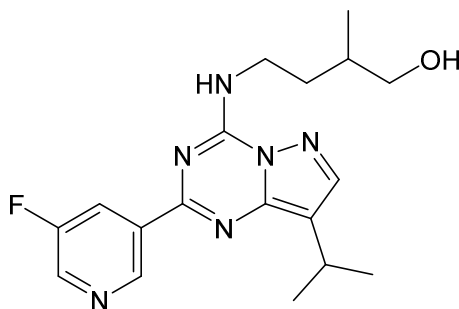


[00328] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (50 mg, 168,15 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (3 mL) foram adicionados DIEA (65,19 mg, 504,44 μmol , 87,86 μL , 3 eq) e 4-aminobutan-1-ol (29,98 mg, 336,29 μmol , 31,22 μL , 2 eq). A mistura foi agitada a 90 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase mó-

vel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir 4-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]butan-1-ol (38,4 mg, 92,02 μ mol, 54,7 % de rendimento, 100 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,61-8,43 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,64 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,29-3,23 (m, 1 H), 1,94-1,82 (m, 2 H), 1,75-1,64 (m, 2 H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 345,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

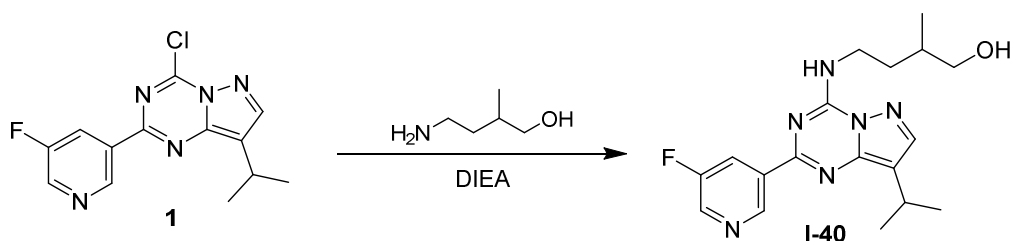
Exemplo 43

Síntese do Composto I-40

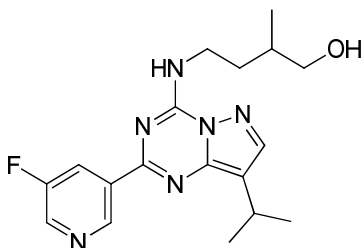


I-40

Esquema Sintético:



Etapa 1: 4-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-butan-1-ol (I-40)

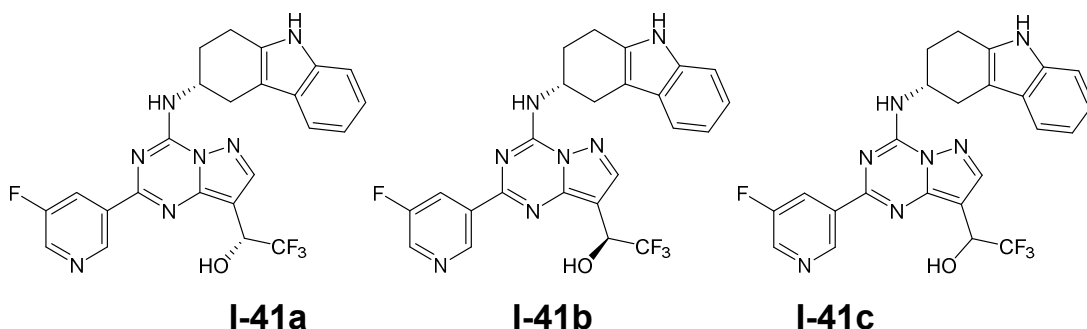


[00329] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50,97 mg, 171,40 μ mol, 1 eq) em ACN (5

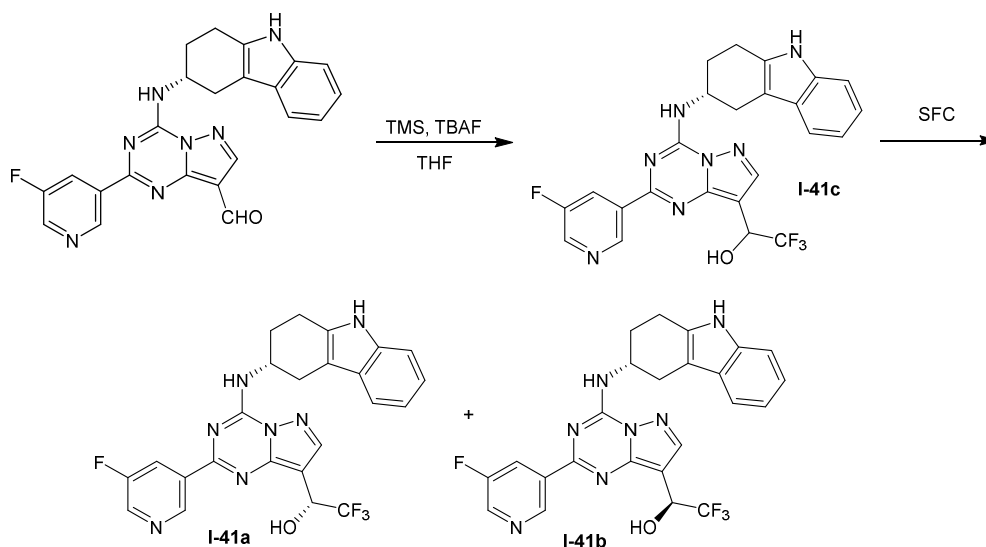
mL) foram adicionados DIEA (110,76 mg, 857,01 μ mol, 149,27 μ L, 5 eq) e 4-amino-2-metil-butan-1-ol (18,57 mg, 179,97 μ mol, 1,05 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 4-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-butan-1-ol (44,62 mg, 103,45 μ mol, 60,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,62-8,54 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 3,90-3,75 (m, 2 H), 3,48 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,30-3,23 (m, 1 H), 2,02-1,90 (m, 1 H), 1,85-1,72 (m, 1 H), 1,65-1,54 (m, 1 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 44

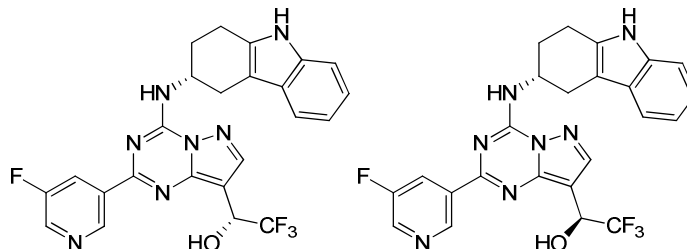
Síntese dos Compostos I-41a, I-41b e I-41c



Esquema Sintético:



Etapa 1: (1*R*)-2,2,2-Trifluoro-1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanol(I-41a) & (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanol (I-41b)

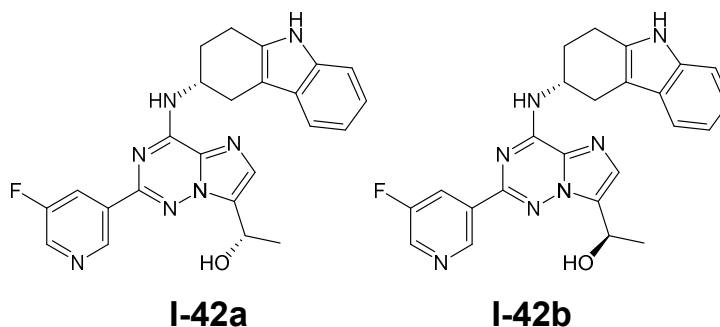


[00330] A uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina-8-carbaldeído (700 mg, 1,54 mmol, 1 eq) em THF (14 mL) foi resfriada a 0 °C e adicionado TBAF (1 M, 11,81 mL, 7,67 eq). Em seguida, TMS- CF_3 (3,79 g, 26,62 mmol, 3,94 mL, 17,29 eq) foi adicionado à mistura acima a 0 °C. A mistura foi aquecida a 28 °C e agitada durante 24 h. A mistura de reação foi adicionado à água (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição básica; coluna: Boston Prime C18 150*30 mm 5 um; fase móvel: [água (0,05

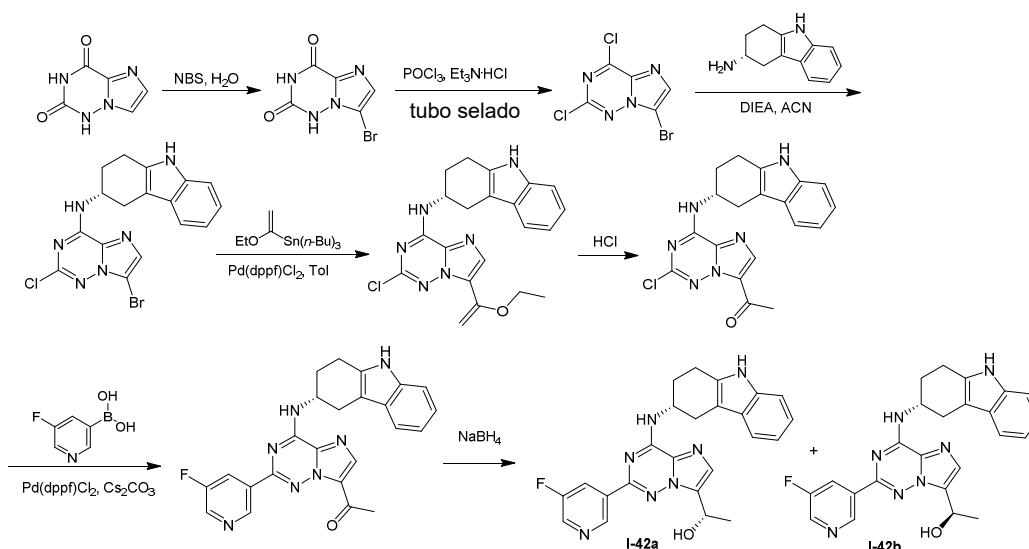
% de hidróxido de amônia v/v)-ACN]; B %: 50 %-70 %, 9 min) para produzir um enantiômero como puro (24,44 mg, 46,72 μ mol, 3,0 % de rendimento, 95,1 % de pureza, SFC: R_t = 5,190 min, ee = 97,4 %, $[\alpha]^{28,7}_D$ = + 33,394, MeOH, c = 0,044 g/100 mL) como um sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,48 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,40 (td, J = 2,2, 9,4 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,42 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 3,38 (dd, J = 5,4, 15,2 Hz, 1 H), 3,08-2,93 (m, 3 H), 2,43-2,30 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, e o outro enantiômero como cru, que foi repurificado por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0,50) para produzir o outro enantiômero como puro (12,28 mg, 23,75 μ mol, 1,5 % de rendimento, 96,2 % de pureza, SFC: R_t = 5,839 min, ee = 100,0 %, $[\alpha]^{28,6}_D$ = + 23,768, MeOH, c = 0,042 g/100 mL) como um sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,48 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,43-8,37 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,43 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 4,9, 15,4 Hz, 1 H), 3,09-2,93 (m, 3 H), 2,43-2,33 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 45

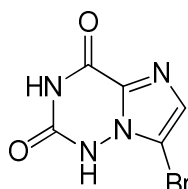
Síntese do Composto I-42a e I-42b



Esquema Sintético:

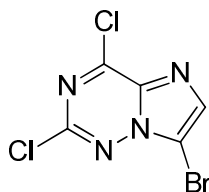


Etapa 1: 7-Bromo-1H-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diona



[00331] A uma solução de 1H-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diona (1,64 g, 9,70 mmol, 1 eq) em H₂O (40 mL) foi adicionado NBS (1,21 g, 6,79 mmol, 0,7 eq) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada. MeOH (30 mL) foi adicionado e agitado durante 1 h. A mistura foi filtrada, e o resíduo foi concentrado para produzir 7-bromo-1H-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diona (2,3 g, 8,96 mmol, 92,4 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,20-7,06 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 231,1, 233,1 [M+H]⁺.

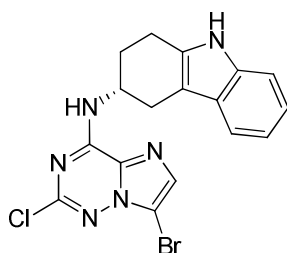
Etapa 2: 7-Bromo-2,4-dicloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina



[00332] Uma mistura de 7-bromo-1H-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diona (2,3 g, 8,96 mmol, 1 eq), Et₃N·HCl (2,47 g, 17,92 mmol, 2 eq) e POCl₃ (132,00 g, 860,89 mmol, 80 mL, 96,07 eq) foi agitada em um

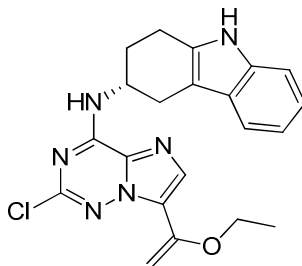
tubo selado a 135 °C durante 24 h. A mistura de reação foi concentrada, e ao resíduo foi adicionado DCM (60 mL). A mistura foi vertida em água gelada (20 mL) e extraída com DCM (60 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir 7-bromo-2,4-dicloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (2,8 g, 8,36 mmol, 93,3 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 (s, 1 H); ES-LCMS *m/z* 267,0, 269,0, 271,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: (3*R*)-*N*-(7-Bromo-2-cloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



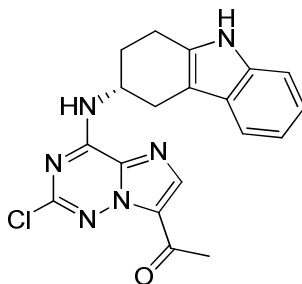
[00333] Uma mistura de 7-bromo-2,4-dicloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (1,5 g, 4,48 mmol, 1 eq), (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (834,28 mg, 4,48 mmol, 1 eq) e DIEA (2,32 g, 17,92 mmol, 3,12 mL, 4 eq) em CH₃CN (40 mL) foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 5/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) para produzir (3*R*)-*N*-(7-bromo-2-cloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (1,3 g, 2,72 mmol, 60,8 % de rendimento, 87,5 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85 (s, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,14-7,09 (m, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,94-4,85 (m, 1 H), 3,29 (dd, *J* = 5,1, 15,4 Hz, 1 H), 2,99-2,84 (m, 3 H), 2,30-2,23 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 417,0, 419,0 [M+H]⁺.

Etapa 4: (3*R*)-*N*-[2-Cloro-7-(1-etoxivinil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-

4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina

[00334] A uma mistura de (3R)-N-(7-bromo-2-cloro-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (500 mg, 1,05 mmol, 1 eq) e tributil(1-etoxivinil)estano (945,69 mg, 2,62 mmol, 883,83 μ L, 2,5 eq) em tolueno (20 mL) foi adicionado Pd(dppf)Cl₂ (153,28 mg, 209,49 μ mol, 0,2 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 120 °C durante 24 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 5/1 a 2/1 a PE/EtOAc/DCM = 1/1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,36) para produzir (3R)-N-[2-cloro-7-(1-etoxivinil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (160 mg, 313,05 μ mol, 29,9 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 (br s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 7,7, 14,6 Hz, 2 H), 7,25-7,14 (m, 2 H), 7,13-6,96 (m, 3 H), 4,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,88 (q, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,52-3,42 (m, 1 H), 3,30-3,09 (m, 2 H), 2,86-2,71 (m, 3 H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 409,2 [M+H]⁺.

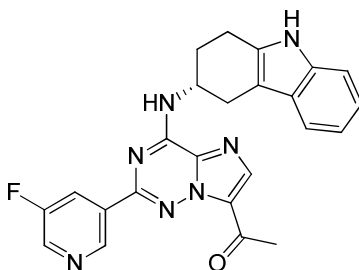
Etapas 5: **1-[2-Cloro-4-[[[(3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanona**



[00335] A uma solução de (3R)-N-[2-cloro-7-(1-

etoxivinil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (300 mg, 586,96 μ mol, 1 eq) em DCM (15 mL) foi adicionado HCl/MeOH (4 M, 1 mL, 6,81 eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0,35) mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada. Ao material cru foi adicionado EtOAc (20 mL) e neutralizado com solução de Na₂CO₃ aquosa saturada em pH = 7-8. A mistura foi extraída com EtOAc (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir 1-[2-cloro-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanona (250 mg, 525,17 μ mol, 89,5 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,80 (br s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,82 (br s, 1 H), 3,23 (dd, J = 4,9, 15,7 Hz, 1 H), 2,96-2,77 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,24-2,16 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 381,1 [M+H]⁺.

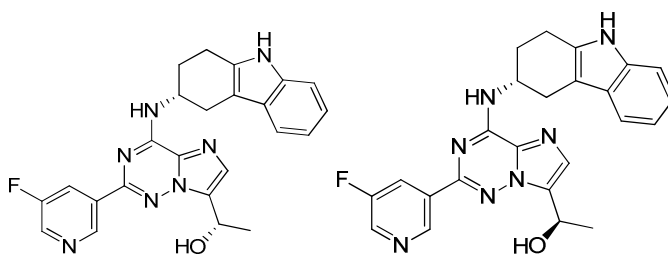
Etapas 6: 1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanona



[00336] A uma mistura de 1-[2-cloro-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanona (230 mg, 483,15 μ mol, 1 eq) e ácido (5-fluoro-3-piridil)borônico (204,24 mg, 1,45 mmol, 3 eq) em 1,4-dioxano (12 mL) e H₂O (3 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (472,26 mg, 1,45 mmol, 3 eq) e Pd(dppf)Cl₂ (17,68 mg, 24,16 μ mol, 0,05 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi irradiada e agitada a 110 °C durante 1 h sob micro-ondas. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35)

mostrou que a reação foi concluída. À mistura foi adicionado H₂O (5 mL), e extraída com EA (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para produzir um resíduo que foi purificado com TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35) para proporcionar 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]etanona (130 mg, 235,58 µmol, 48,8 % de rendimento, 80 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,36 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,30-8,22 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,89-7,79 (m, 1 H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,96 (br s, 1 H), 3,29 (dd, *J* = 4,4, 15,2 Hz, 1 H), 2,97-2,84 (m, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 2,33-2,20 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

Etapa 7: (1*S*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]etanol (I-42a) e (1*R*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]etanol (I-42b)

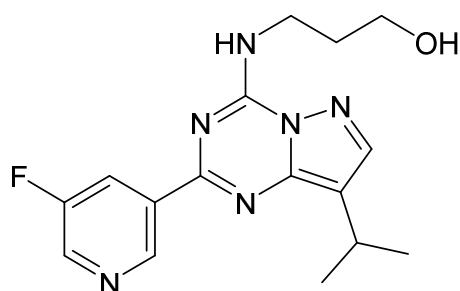
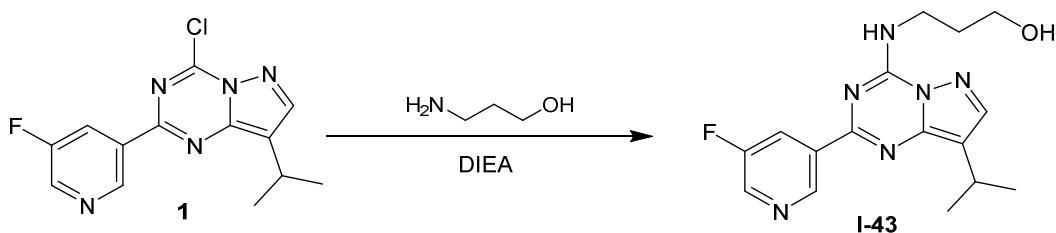


[00337] A uma solução de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]etanona (130 mg, 235,58 µmol, 1 eq) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaBH₄ (71,30 mg, 1,88 mmol, 8 eq) em porções. A mistura foi agitada a 25 °C durante 15 min. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3) mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi interrompida bruscamente com H₂O (20 mL), e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi

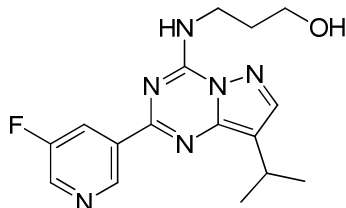
purificado por HPLC preparativa (coluna: Boston Prime C18 150*30 mm 5 μ m; fase móvel: [água (0,04 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$ 10 mM)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (18,53 mg, 41,78 μ mol, 17,8 % de rendimento, 100 % de pureza, SFC: $R_t = 4,780$, ee = 99,96 %, $[\alpha]^{30,1}_D = -88,261$ (CHCl_3 , c = 0,030 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,33 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,93 (br s, 1 H), 7,49-7,40 (m, 2 H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,12-7,06 (m, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,98-4,96 (m, 1 H), 3,80 (br s, 1 H), 3,30 (dd, $J = 4,6$, 15,2 Hz, 1 H), 3,03-2,82 (m, 3 H), 2,39-2,16 (m, 2 H), 1,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; e o outro enantiômero, que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela Durashell C18 150*25 5 μ m; fase móvel: [água (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; B %: 42 %-72 %, 9 min) novamente, seguido por liofilização para produzir o outro enantiômero (19,20 mg, 42,98 μ mol, 18,3 % de rendimento, 99,3 % de pureza, SFC: $R_t = 4,509$, ee = 100 %, $[\alpha]^{30,1}_D = -1,514$ (CHCl_3 , c = 0,031 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,29 (br s, 1 H), 8,49 (br s, 1 H), 8,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,84 (br s, 1 H), 7,43-7,33 (m, 2 H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,36-5,33 (m, 1 H), 4,93-4,90 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,25 (d, $J = 15,2$ Hz, 1 H), 2,98-2,79 (m, 3 H), 2,34-2,14 (m, 2 H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 46

Síntese do Composto I-43

**I-43****Esquema Sintético:**

Etapa 1: 3-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]propan-1-ol (I-43)

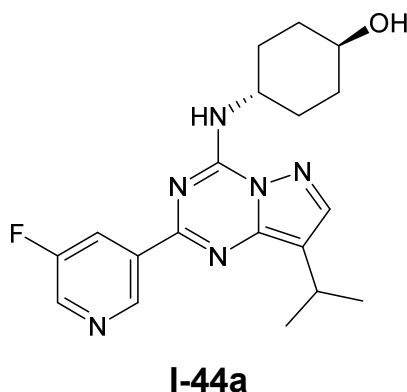


[00338] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (50 mg, 161,46 μmol , 1 eq), DIEA (41,73 mg, 322,92 μmol , 56,25 μL , 2 eq) e 3-aminopropan-1-ol (13,34 mg, 177,61 μmol , 13,70 μL , 1,1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foi agitada a 70 °C durante 10 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 5/1 a 1/1 a PE/EtOAc/DCM = 1/2/2, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0,25) para produzir 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]propan-1-ol (27,46 mg, 83,12 μmol , 51,5 % de rendimento, 100 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,48-9,42 (m, 1 H), 8,53 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,42-8,35 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,04 (br s, 1 H), 3,94 (q, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,83 (q, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,26 (td, J = 7,0, 13,9 Hz, 1 H), 2,39 (t, J =

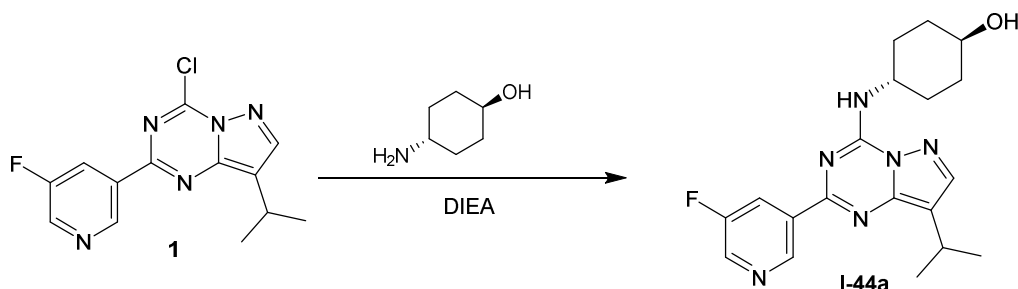
5,1 Hz, 1 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 331,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 47

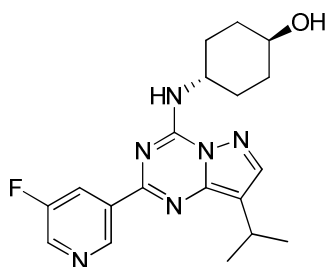
Síntese do Composto I-44a



Esquema Sintético:



Etapa 1: **4-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]ciclo-hexanol (I-44a)**

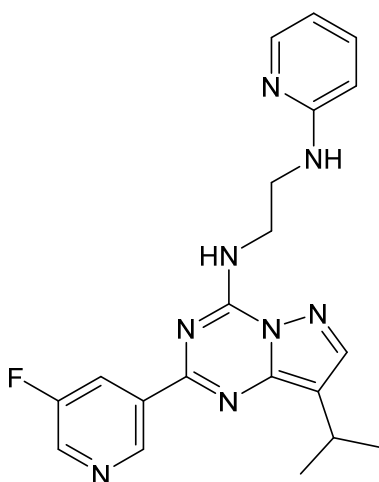


[00339] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (70 mg, 235,40 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados 4-aminociclo-hexanol (32,53 mg, 282,49 μmol , 1,2 eq) e DIEA (152,12 mg, 1,18 mmol, 205,02 μL , 5 eq). A mistura foi agitada a 70 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água

(0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir 4-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]ciclo-hexanol (43,33 mg, 97,73 μ mol, 41,5 % de rendimento, 100 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,46 (s, 1 H), 8,80-8,74 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 4,35-4,26 (m, 1 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,30-3,23 (m, 1 H), 2,17 (d, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 2,08 (d, $J = 11,5$ Hz, 2 H), 1,72-1,60 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 371,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

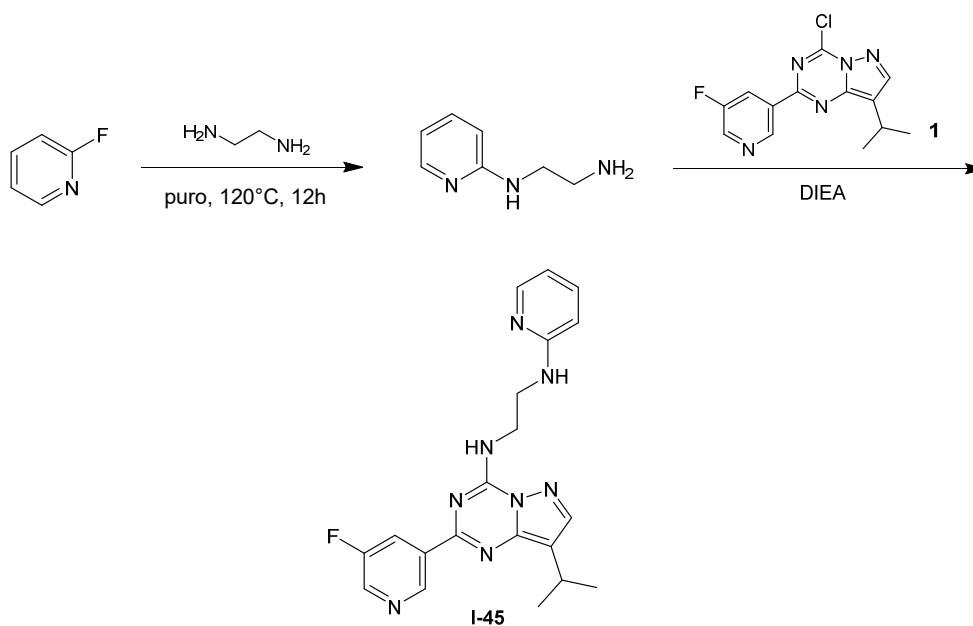
Exemplo 48

Síntese do Composto I-45

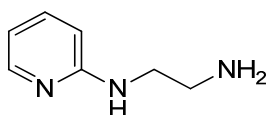


I-45

Esquema Sintético:

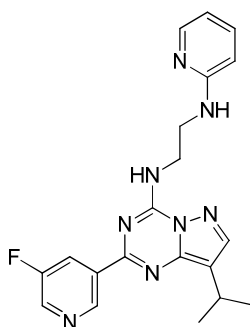


Etapa 1: N'-(2-Piridil)etano-1,2-diamina



[00340] Uma mistura de 2-fluoropiridina (5 g, 51,50 mmol, 4,42 mL, 1 eq) e etano-1,2-diamina (2,79 g, 46,35 mmol, 3,10 mL, 0,9 eq) foi agitada a 120 °C durante 12 h. À mistura de reação foi adicionado EtOAc (50 mL) e agitada a 25 °C durante 4 h. Uma suspensão foi filtrada, e o sólido foi coletado, lavado com EtOAc (10 mL x 2) e tratado sob vácuo para produzir N'-(2-piridil)etano-1,2-diamina (3,7 g, 2,70 mmol, 5,2 % de rendimento, 10 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,96 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,58 (br s, 1 H), 6,46-6,43 (m, 1 H), 3,34-3,30 (m, 2 H), 2,53-2,51 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 138,1[M+H] $^+$.

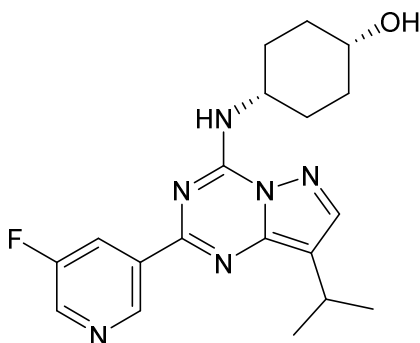
Etapa 2: N'-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-N-(2-piridil)etano-1,2-diamina (I-45)



[00341] A uma solução de *N'*-(2-piridil)etano-1,2-diamina (483,51 mg, 352,46 μ mol, 1,2 eq) e 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (90 mg, 293,72 μ mol, 1 eq) em *i*-PrOH (5 mL) foi adicionado DIEA (189,80 mg, 1,47 mmol, 255,80 μ L, 5 eq). A mistura foi agitada a 70 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 25 %-55 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir *N'*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-*N*-(2-piridil)etano-1,2-diamina (29,84 mg, 57,87 μ mol, 19,7 % de rendimento, 97,3 % de pureza, 3HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,83-8,78 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,86-7,77 (m, 2 H), 7,04 (br s, 1 H), 6,85 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,30-3,23 (m, 1 H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

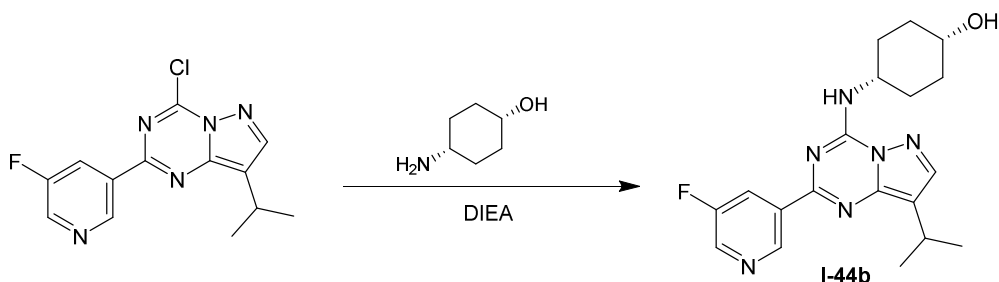
Exemplo 49

Síntese do Composto I-44b

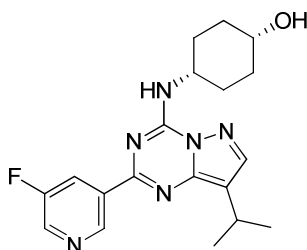


I-44b

Esquema Sintético:



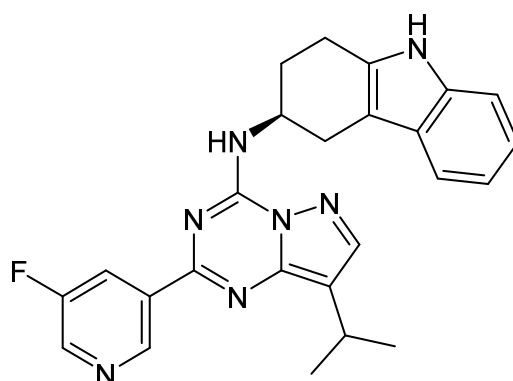
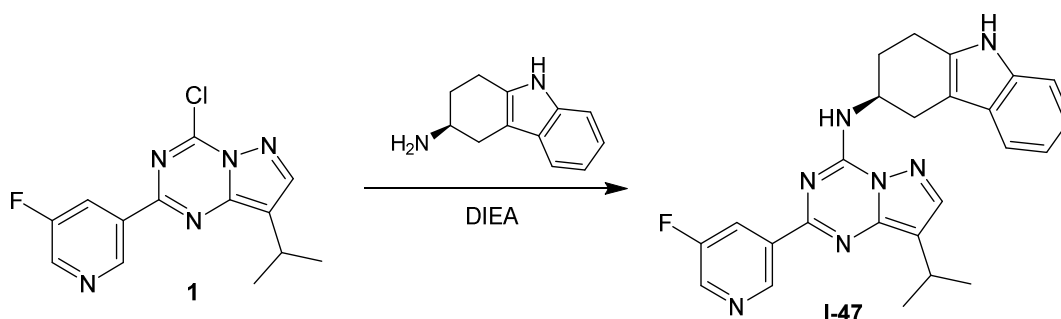
Etapa 1: 4-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]ciclo-hexanol (I-44b)



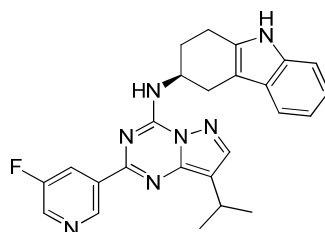
[00342] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (60 mg, 195,81 μmol , 1 eq), 4-aminociclohexanol (22,55 mg, 195,81 μmol , 1 eq) e DIEA (75,92 mg, 587,43 μmol , 102,32 μL , 3 eq) em *i*-PrOH (2 mL) foi agitada a 60 °C durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 52 %-82 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 4-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]ciclo-hexanol (38,92 mg, 87,79 μmol , 44,8 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,53-8,47 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 4,39-4,29 (m, 1 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,27-3,22 (m, 1 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,93-1,76 (m, 6 H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 50

Síntese do Composto I-47

**I-47****Esquema Sintético:**

Etapa 1: (3S)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-47)

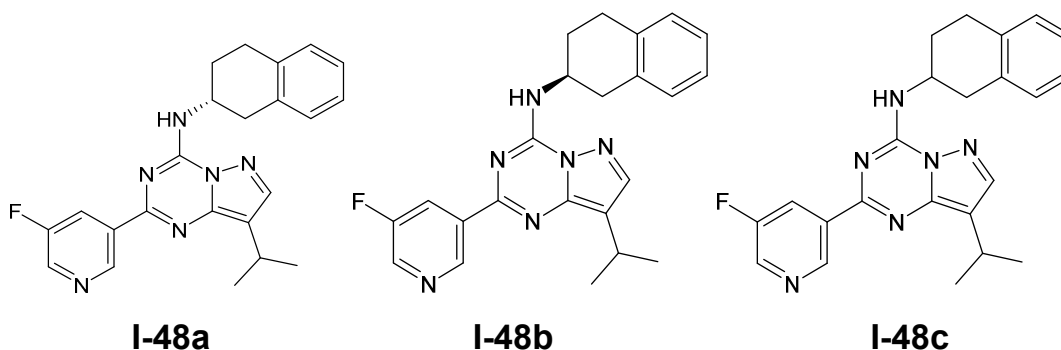


[00343] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (150 mg, 484,38 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados DIEA (313,02 mg, 2,42 mmol, 421,85 μL , 5 eq) e (3S)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (94,73 mg, 508,60 μmol , 1,05 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo ao qual foi adicionado MeOH (5 mL) e agitado a 29 °C durante 30 min. A mistura foi filtrada, e a massa filtrada foi dissolvida em MeOH (100 mL) e agitada a 70 °C durante 15 min. Em seguida, a solução foi concentrada sob vácuo por bomba a óleo a 60 °C durante 1h para produzir (3S)-N-[2-(5-fluoro-

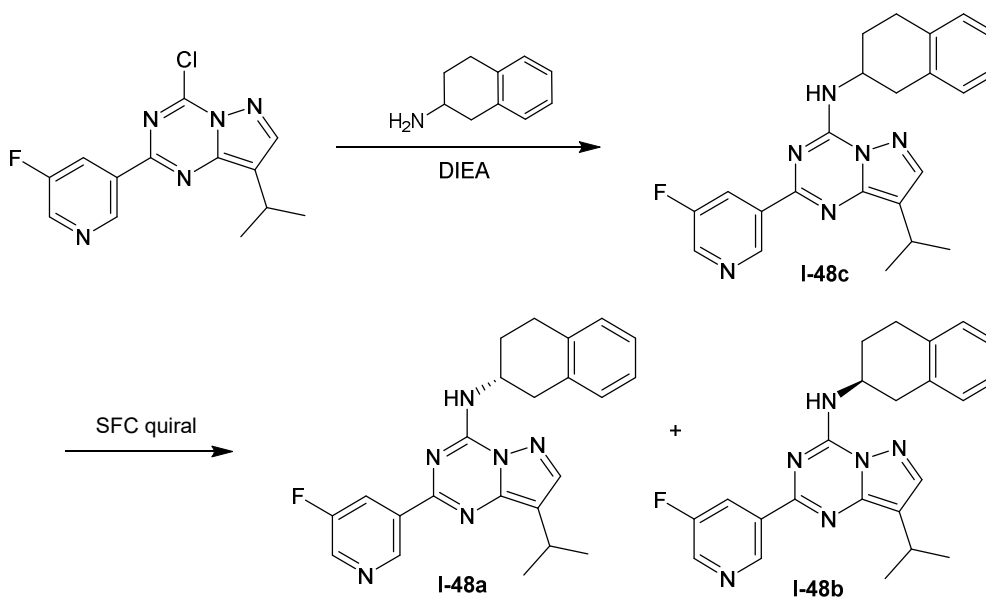
3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (111,58 mg, 252,73 μmol , 52,2 % de rendimento, 100,0 % de pureza, $[\alpha]^{27,4}_{\text{D}} = -17,220$ (MeOH, $c = 0,050$ g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,49-8,42 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,45-3,24 (m, 2 H), 3,08-2,91 (m, 3 H), 2,46-2,27 (m, 2 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 51

Síntese dos Compostos I-48a, I-48b e I-48c

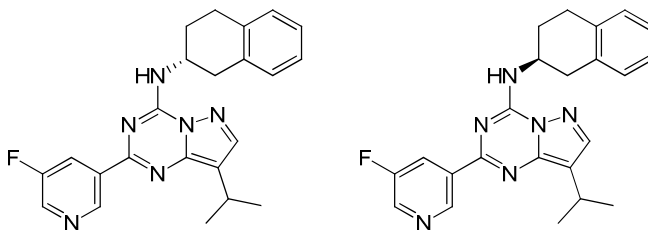


Esquema Sintético:



Etapa 1: **2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(2*R*)-tetralin-2-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina(I-48a) & 2-(5-Fluoro-3-piridil)-**

8-isopropil-*N*-[(2*S*)-tetralin-2-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-48b)

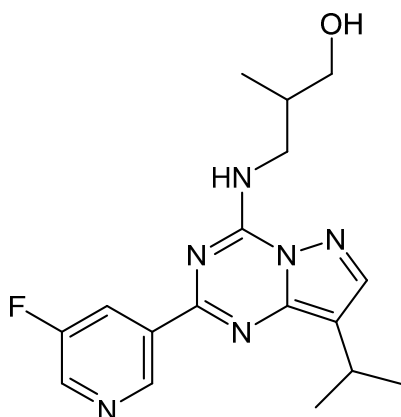


[00344] Uma mistura de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (150 mg, 484,38 μmol , 1 eq), tetralin-2-amina (88,97 mg, 484,38 μmol , 1 eq, HCl) e DIEA (187,81 mg, 1,45 mmol, 253,11 μL , 3 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C e filtrada. O sólido foi lavado com *i*-PrOH (10 mL) e secado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B %: 30 %-30 %) para produzir pico 1 e pico 2. Um desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi liofilizado para produzir um enantiômero (49,73 mg, 123,56 μmol , 25,5 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 4,600, ee = 99,758 %, $[\alpha]^{26,6}_D$ = +13,824 (CHCl_3 , c = 0,106 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,47-8,39 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,21-7,12 (m, 4 H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,85-4,73 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 5,2, 16,4 Hz, 1 H), 3,34-3,24 (m, 1 H), 3,14-3,02 (m, 2 H), 2,98 (dd, J = 8,4, 16,4 Hz, 1 H), 2,40-2,31 (m, 1 H), 2,08 (dtd, J = 6,4, 9,2, 12,8 Hz, 1 H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi liofilizado para produzir o outro enantiômero (49,48 mg, 122,94 μmol , 25,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 4,931, ee = 98,946 %, $[\alpha]^{26,6}_D$ = -18,677 (CHCl_3 , c = 0,110 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,53-9,47 (m, 1 H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1 H),

8,49-8,38 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,20-7,12 (m, 4 H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,87-4,73 (m, 1 H), 3,39 (dd, $J = 5,2, 16,0$ Hz, 1 H), 3,30 (td, $J = 7,2, 13,6$ Hz, 1 H), 3,13-3,02 (m, 2 H), 2,98 (dd, $J = 8,4, 16,4$ Hz, 1 H), 2,40-2,31 (m, 1 H), 2,13-2,01 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 403,2 $[M+H]^+$.

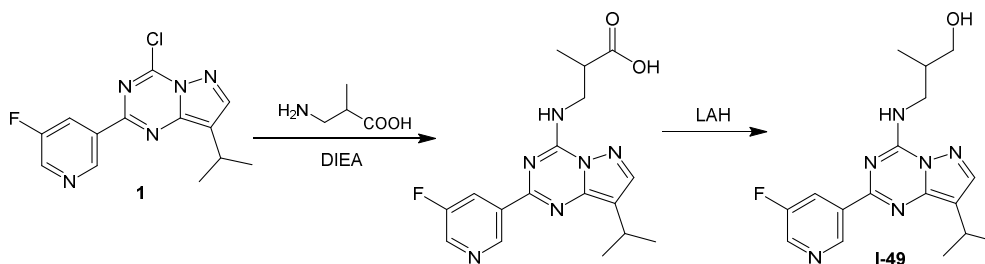
Exemplo 52

Síntese do Composto I-49

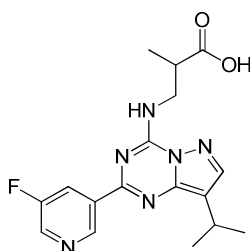


I-49

Esquema Sintético:



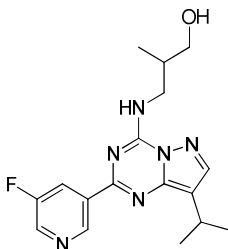
Etapa 1: Ácido 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-propanoico



[00345] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (200 mg, 658,87 μ mol, 1 eq) em *i*-PrOH (5 mL) foram adicionados DIEA (85,15 mg, 658,87 μ mol, 114,76 μ L, 1 eq)

e ácido 3-amino-2-metil-propanoico (71,34 mg, 691,82 μmol , 1,05 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir ácido 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-propanoico (240 mg, 470,80 μmol , 71,5 % de rendimento, 70,3 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,38 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,45-8,39 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 444,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: **3-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-propan-1-ol (I-49)**

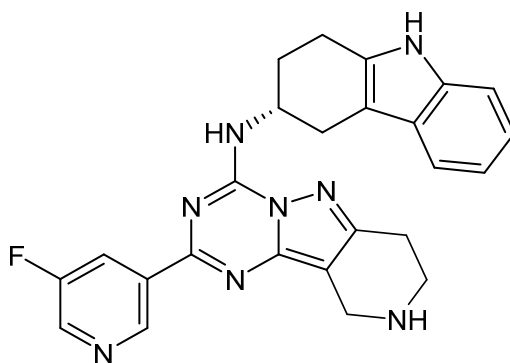


[00346] A uma solução de ácido 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-propanoico (240 mg, 470,80 μmol , 1 eq) em THF (10 mL) resfriada a 0 °C foi adicionado LAH (89,33 mg, 2,35 mmol, 5 eq) sob banho com água gelada. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h sob banho com água gelada. Água (0,5 mL) e solução de NaOH 10 % (0,5 mL) foram adicionados à mistura de reação. Em seguida, água (0,5 mL) foi adicionada à mistura acima e agitada durante 15 min. A mistura foi filtrada, e a massa filtrada foi lavada com THF (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 52 %-82 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-

isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-2-metil-propan-1-ol (61,3 mg, 146,89 μ mol, 31,2 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49-9,41 (m, 1 H), 8,70-8,62 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 3,83-3,65 (m, 2 H), 3,64-3,54 (m, 2 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 2,16 (d, $J = 6,4, 12,8$ Hz, 1 H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 345,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

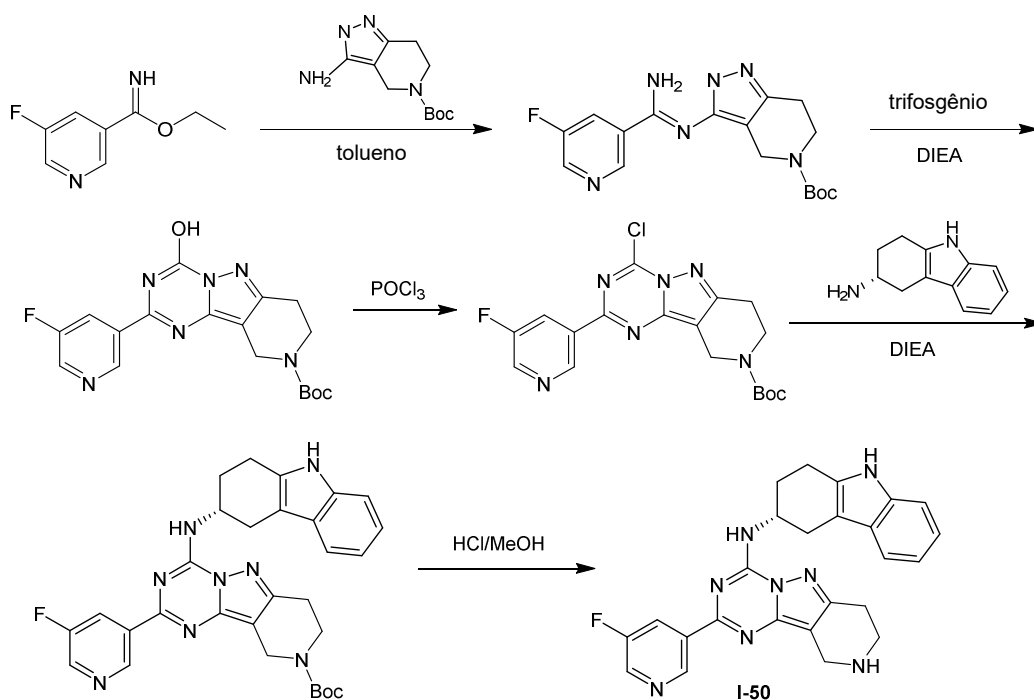
Exemplo 53

Síntese do Composto I-50

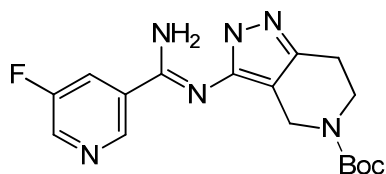


I-50

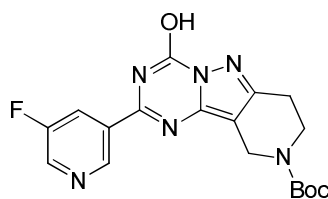
Esquema Sintético:



Etapa 1: *terc*-Butil 3-[(*Z*)-[amino-(5-fluoro-3-piridil)metileno]amino]-

2,4,6,7-tetra-hidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

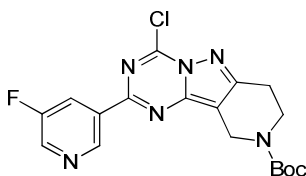
[00347] A uma solução de etil 5-fluoropiridina-3-carboximidato (742,88 mg, 4,20 mmol, 1 eq) em tolueno (20 mL) foi adicionado *tert*-butil 3-amino-2,4,6,7-tetra-hidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1 g, 4,20 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 110 °C durante 12 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo. Ao resíduo foi adicionado PE/EtOAc (5/1, 50 mL) e agitado a 25 °C durante 1h. A suspensão foi filtrada, a massa foi enxaguada com PE (30 mL x 2), coletada e secada em vácuo para produzir *tert*-butil 3-[(Z)-[amino-(5-fluoro-3-piridil) metileno]amino]-2,4,6,7-tetra-hidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,3 g, 3,51 mmol, 83,6 % de rendimento, 97,3 % de pureza) como um sólido branco que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,20 (s, 1 H), 9,04 (br s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,61 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 2,78-2,57 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 361,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: *tert*-Butil 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-8,10-di-hidro-7H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazina-9-carboxilato

[00348] A uma solução de *tert*-butil 3-[(Z)-[amino-(5-fluoro-3-piridil)metileno]amino]-2,4,6,7-tetra-hidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (600 mg, 1,62 mmol, 1 eq) em THF (15 mL) e 1,4-dioxano (15 mL) foram adicionados trifosgênio (480,71 mg, 1,62 mmol, 1 eq) e DIEA (418,72 mg, 3,24 mmol, 564,31 µL, 2 eq). A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (DCM/MeOH = 10/1, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,29) para produzir *tert*-butil 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-8,10-di-hidro-7*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina-9-carboxilato (180 mg, 335,42 μ mol, 20,7 % de rendimento, 72 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,25 (br s, 1 H), 8,66-8,43 (m, 1 H), 8,33 (br s, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,02-2,77 (m, 2 H), 1,51 (br s, 9 H); ES-LCMS m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

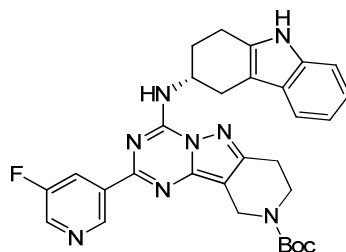
Etapa 3: 4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina-9-carboxilato



[00349] A uma solução de *tert*-butil 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-8,10-di-hidro-7*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina-9-carboxilato (150 mg, 279,52 μ mol, 1 eq) em tolueno (15 mL) foram adicionados POCl_3 (428,58 mg, 2,80 mmol, 259,75 μ L, 10 eq) e DIEA (361,26 mg, 2,80 mmol, 486,87 μ L, 10 eq). A mistura foi agitada a 130 °C durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, diluída com EtOAc (100 mL) e interrompida bruscamente com $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ aq. 18 % gelado (20 mL). A solução foi separada e extraída com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada sob pressão reduzida para produzir *tert*-butil 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina-9-carboxilato (113 mg, cru) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,07-3,04 (m, 2 H), 1,52 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 405,1, 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

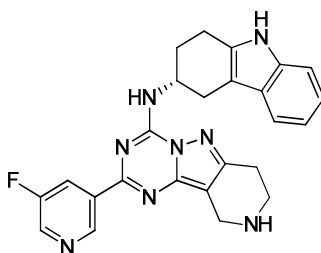
Etapa 4: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[3*R*]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-

carbazol-3-il]amino]-8,10-di-hidro-7H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazina-9-carboxilato



[00350] A uma solução de *tert*-butil 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8,10-di-hidro-7H-pirido[2,3] pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazina-9-carboxilato (113 mg, 279,13 μ mol, 1 eq) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados DIEA (108,23 mg, 837,40 μ mol, 145,86 μ L, 3 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (51,99 mg, 279,13 μ mol, 1 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 h. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0,17) mostrou que o material de partida foi consumido e uma nova mancha se formou. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,17) para produzir *tert*-butil 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]-8,10-di-hidro-7H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazina-9-carboxilato (80 mg, 124,05 μ mol, 44,4 % de rendimento, 86 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22-7,09 (m, 2 H), 6,67 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,04-4,85 (m, 1 H), 4,73 (br s, 2 H), 3,81 (br s, 2 H), 3,37 (dd, J = 5,1, 15,4 Hz, 1 H), 3,15-2,82 (m, 5 H), 2,47-2,23 (m, 2 H), 1,52 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 555,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

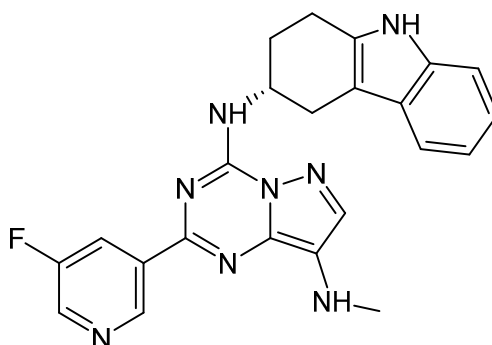
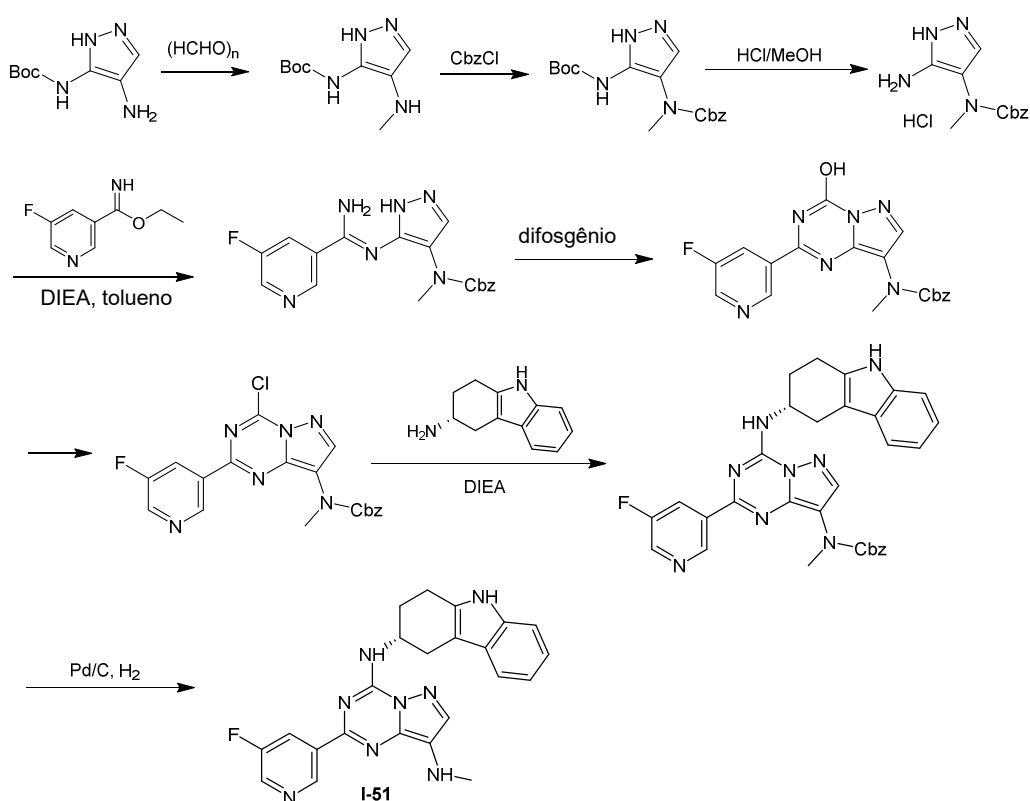
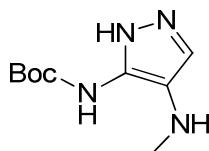
Etapa 5: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-N-[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-7,8,9,10-tetra-hidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,3,5]triazin-4-amina (I-50)



[00351] A uma solução de *tert*-butil 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il] amino]-8,10-di-hidro-7*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazina-9-carboxilato (75 mg, 116,30 μ mol, 1 eq) em DCM (10 mL) foi adicionado HCl/MeOH (4 M, 3 mL, 103,18 eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. Ao resíduo foi adicionado DCM (10 mL), e agitado a 25 °C durante 0,5 h. A suspensão foi filtrada, a massa filtrante foi enxaguada com DCM (5 mL x 2). O sólido foi dissolvido em MeCN (10 mL) e H₂O (10 mL), seguido por liofilização para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-7,8,9,10-tetra-hidropirido[2,3]pirazolo[2,4-*c*][1,3,5]triazin-4-amina (53,32 mg, 94,56 μ mol, 81,3 % de rendimento, 100 % de pureza, 3HCl, $[\alpha]^{22,1}_D = +15,441$ (DMSO, *c* = 0,109 g/100 mL) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,65-8,59 (m, 2 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,06-7,00 (m, 1 H), 6,97-6,92 (m, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,66 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 3,28-3,20 (m, 3 H), 3,13-2,87 (m, 3 H), 2,42-2,20 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 455,2 [M+H]⁺.

Exemplo 54

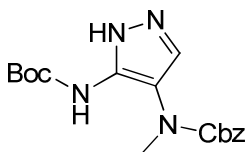
Síntese do Composto I-51

**I-51****Esquema Sintético:****Etapa 1: *terc*-Butil *N*-[4-(metilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato**

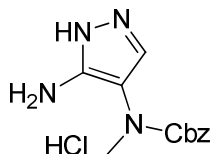
[00352] A uma solução de *terc*-butil *N*-(4-amino-1*H*-pirazol-5-il)carbamato (6 g, 28,76 mmol, 1 eq) em MeOH (60 mL) foi adicionada uma solução de HCHO (2,33 g, 28,76 mmol, 2,14 mL, 37 % de pureza, 1 eq). Em seguida, a mistura foi agitada a 50 °C durante 11 h. Em seguida, NaBH₃CN (5,42 g, 86,27 mmol, 3 eq) foi adicionado à mistura.

Em seguida, a mistura foi agitada a 50 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo ao qual foi adicionado NaHCO₃ aq. sat. (100 mL) e EtOAc (100 mL). Em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE puro para PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2) para produzir *terc*-butil *N*-[4-(metilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato (2,6 g, 8,57 mmol, 29,8 % de rendimento, 70,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 157,2 [M-*t*-Bu+H]⁺.

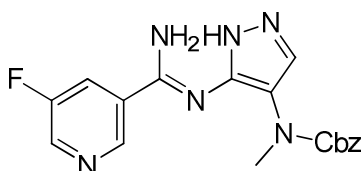
Etapa 2: Benzil *N*-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil-carbamato



[00353] A uma solução de *terc*-butil *N*-[4-(metilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato (2,6 g, 8,57 mmol, 1 eq) em DCM (70 mL) foram adicionados CbzCl (1,76 g, 10,29 mmol, 1,46 mL, 1,2 eq) e Et₃N (2,60 g, 25,72 mmol, 3,58 mL, 3 eq). Em seguida, a mistura foi agitada a 30 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi adicionado NaHCO₃ aq. sat. (30 mL) e EtOAc (30 mL). Em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (30 mL x 3), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,5) para produzir benzil *N*-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil-carbamato (1,6 g, 4,16 mmol, 48,5 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,12-7,44 (m, 6 H), 4,99-5,31 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 1,39-1,55 (m, 9 H); ES-LCMS *m/z* 291,1 [M-*t*-Bu+H]⁺.

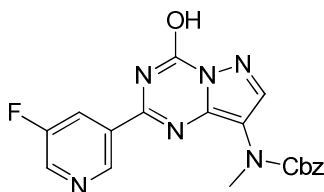
Etapa 3: Benzil N-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-N-metil-carbamato

[00354] A uma solução de benzil *N*-[5-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil-carbamato (1,6 g, 4,16 mmol, 1 eq) em DCM (27 mL) foi adicionado HCl/MeOH (4 M, 9 mL, 8,66 eq). Em seguida, mistura foi agitada a 30 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir benzil *N*-(5-amino-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-metil-carbamato (1,1 g, 3,89 mmol, 93,6 % de rendimento, cru, HCl) como um óleo amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48 (s, 1 H), 7,22-7,36 (m, 5 H), 5,03-5,17 (m, 2 H), 3,02-3,26 (m, 3 H); ES-LCMS *m/z* 247,2 [M+H]⁺.

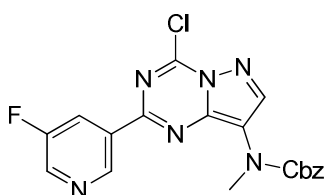
Etapa 4: Benzil N-[5-[(*Z*)-[amino-(5-fluoro-3-piridil)metileno]amino]-1H-pirazol-4-il]-N-metil-carbamato

[00355] A uma solução de benzil *N*-(5-amino-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-metil-carbamato (1,1 g, 4,47 mmol, 1 eq) em tolueno (20 mL) foi adicionado etil 5-fluoropiridina-3-carboximidato (790,70 mg, 4,47 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 120 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado em cromatografia de coluna em sílica gel (de PE puro para PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 1/10, R_f = 0,5) para produzir benzil *N*-[5-[(*Z*)-[amino-(5-fluoro-3-piridil)metileno]amino]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil-carbamato (730 mg, 1,88 mmol, 48,4 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um óleo amarelo. ES-LCMS *m/z* 369,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: Benzil N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-8-il]-N-metil-carbamato

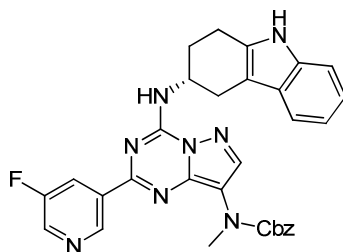
[00356] A uma solução de benzil *N*-[5-[(*Z*)-[amino-(5-fluoro-3-piridil)metileno]amino]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil-carbamato (300 mg, 732,97 μ mol, 1 eq) em 1,4-dioxano (15 mL) e THF (15 mL) foi adicionado difosgênio (435,02 mg, 2,20 mmol, 265,25 μ L, 3 eq). A mistura foi agitada a 80 °C durante 12 h. Depois de filtração, a massa filtrante foi lavada com PE/EtOAc (2/1, 5 mL x 2) e secada em vácuo para produzir benzil *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato (200 mg, 405,72 μ mol, 55,4 % de rendimento, 80 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,04 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,17 (br s, 1 H), 7,24 (br s, 5 H), 5,07 (br s, 2 H), 3,45-3,38 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: Benzil *N*-[4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato

[00357] A uma mistura de benzil *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-hidróxi-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato (200 mg, 405,72 μ mol, 1 eq) e DIEA (262,18 mg, 2,03 mmol, 353,35 μ L, 5 eq) em tolueno (6 mL) foi adicionado POCl₃ (3,6 g, 23,48 mmol, 2,18 mL, 57,87 eq). A mistura foi agitada a 130 °C durante 3 h. A mistura foi concentrada para produzir benzil *N*-[4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato (150 mg, 247,05 μ mol, 60,9 % de rendimento, 80 % de pureza, 2HCl) como um sólido amarelo. ^1H

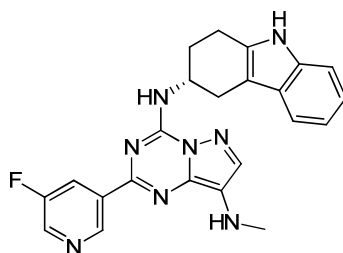
RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,49 (br s, 1 H), 8,69 (m, 2 H), 7,37-7,22 (m, 5 H), 7,13-7,11 (m, 1 H), 5,26-5,07 (m, 2 H), 3,54-3,43 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 413,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: Benzil *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il] amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato



[00358] Uma mistura de benzil *N*-[4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N* -metil-carbamato (140 mg, 230,58 μ mol, 1 eq, 2HCl), DIEA (149,01 mg, 1,15 mmol, 200,82 μ L, 5 eq) e (*3R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (42,95 mg, 230,58 μ mol, 1 eq) em CH₃CN (10 mL) foi agitada a 70 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado com TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/2, R_f = 0,5) para produzir benzil *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato (120 mg, 202,63 μ mol, 87,88 % de rendimento, 95 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,33 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 3 H), 7,14-7,01 (m, 2 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,23-5,06 (m, 2 H), 4,89 (m, 1 H), 3,52-3,38 (m, 3 H), 3,33-3,23 (m, 1 H), 2,97-2,85 (m, 3 H), 2,34-2,21 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 563,3 [M+H]⁺.

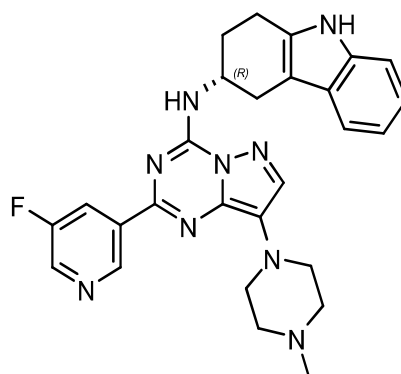
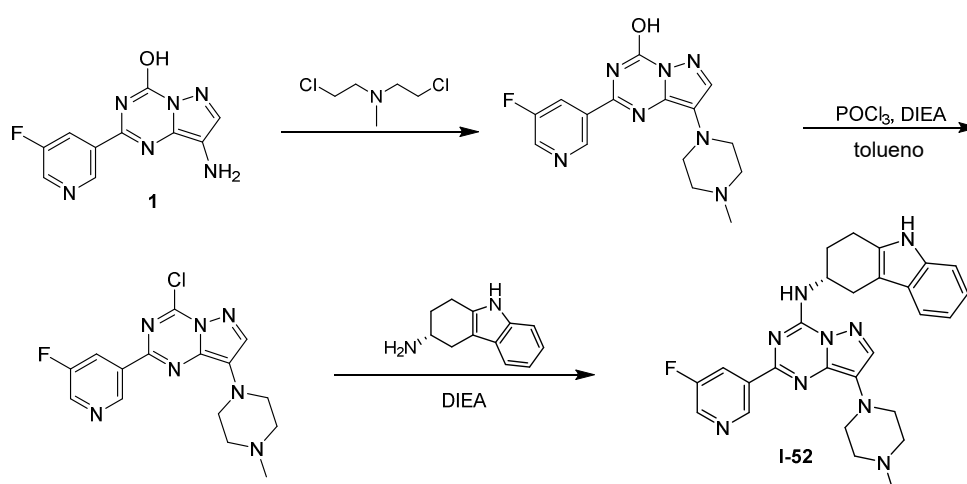
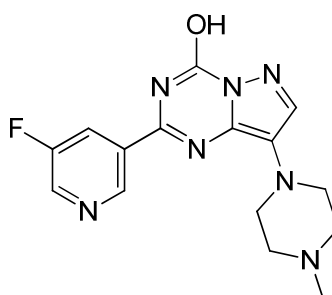
Etapa 8: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-*N*8-metil-*N*4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina-4,8-diamina (I-51)



[00359] A uma solução de benzil *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-*N*-metil-carbamato (110 mg, 185,75 μ mol, 1 eq) em MeOH (8 mL) e THF (8 mL) foi adicionado Pd/C (50 mg, 185,75 μ mol, 10 % de pureza, 1,00 eq) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 30 °C durante 3 h. Depois de filtração, o filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 36 %-66 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*8-metil-*N*4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina-4,8-diamina (6,44 mg, 11,83 μ mol, 6,37 % de rendimento, 98,81 % de pureza, 3HCl, $[\alpha]^{27,9}_D = + 6,304$ (MeOH, *c* = 0,021 g/100 mL) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (br s, 1 H), 8,76-8,69 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,96-6,90 (m, 1 H), 4,95-4,92 (m, 1 H), 3,55-3,34 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,12-3,01 (m, 1 H), 3,01-2,89 (m, 2 H), 2,43-2,33 (m, 1 H), 2,32-2,20 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 429,2 [M+H]⁺.

Exemplo 55

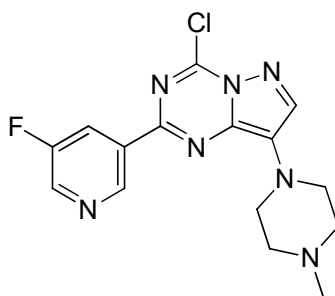
Síntese do Composto I-52

**I-52****Esquema Sintético:****Etapa 1: 2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol**

[00360] A uma solução agitada de 8-amino-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (800 mg, 2,80 mmol, 1 eq, HCl) em DMF (30 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (4,56 g, 14,01 mmol, 5 eq), NaI (1,26 g, 8,41 mmol, 3 eq) e 2-cloro-*N*-(2-cloroetil)-*N*-metil-etanamina (1,08 g, 5,60 mmol, 2 eq, HCl). A mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para

produzir um resíduo sob vácuo por bomba a óleo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (condição básica; coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvel: [água (0,04 % de NH₃H₂O+NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B %: 0 %-37 %, 7,5 min) para produzir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (75 mg, 182,19 µmol, 6,5 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido amarelo por liofilização. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,41-8,38 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 3,56-3,45 (m, 4 H), 3,13 (s, 4 H), 2,70 (s, 3H).

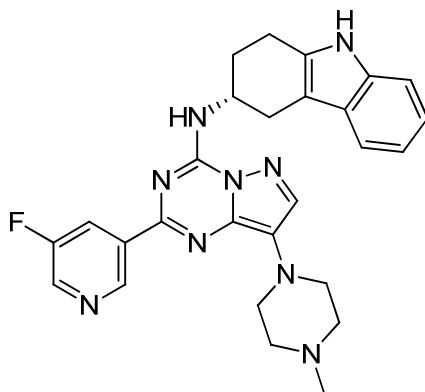
Etapa 2: **4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina**



[00361] Uma solução de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (75 mg, 182,19 µmol, 1 eq) em POCl₃ (8,27 g, 53,94 mmol, 5,01 mL, 296,04 eq) foi agitada a 130 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo ao qual foi adicionado DCM (30 mL) e diluída com água gelada (50 mL). A mistura foi extraída com DCM (30 mL x 2) e lavada com solução de KH₂PO₄ saturada (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e o filtrado foi concentrado para produzir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (25 mg, 65,56 µmol, 36,0 % de rendimento, 91,2 % de pureza) como um sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS *m/z* 348,1, 350,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: **(3*R*)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-**

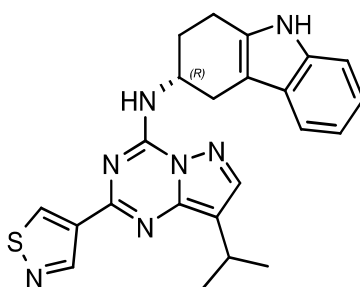
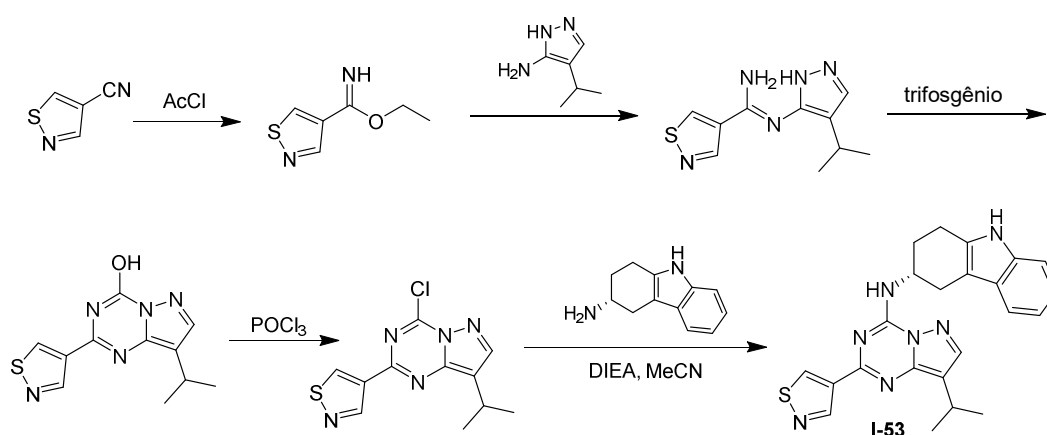
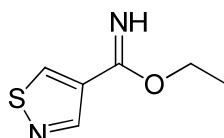
il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-52)



[00362] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (25 mg, 65,56 μ mol, 1 eq) em *i*-PrOH (3 mL) foram adicionados DIEA (42,36 mg, 327,80 μ mol, 57,09 μ L, 5 eq) e (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (12,82 mg, 68,84 μ mol, 1,05 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição de HCl; coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 8 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (12,22 mg, 18,99 μ mol, 29,0 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 4HCl, $[\alpha]^{24,8}_D = +4,55$ (MeOH, *c* = 0,044 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,08-7,01 (m, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,13 (d, *J* = 13,0 Hz, 2 H), 3,64 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,42-3,32 (m, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 3,16-2,88 (m, 6 H), 2,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 2,33-2,20 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 498,3 [M+H]⁺.

Exemplo 56

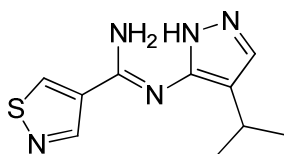
Síntese do Composto I-53

**I-53****Esquema Sintético:****Etapa 1: Etil isotiazol-4-carboximidato**

[00363] Ao DCM (4 mL) e EtOH (8 mL) foi adicionado cloreto de acetila (4,56 g, 58,11 mmol, 4,15 mL, 8 eq) gota a gota sob atmosfera de N₂ a 0 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera de N₂ a 0 °C durante 1 h. Uma solução de isotiazol-4-carbonitrila (800 mg, 7,26 mmol, 1 eq) em DCM (8 mL) foi adicionada gota a gota sob atmosfera de N₂ a 0 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera de N₂ a 25 °C durante 12 h. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,16) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em EtOAc (50 mL) e vertido em NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir etil isotiazol-4-

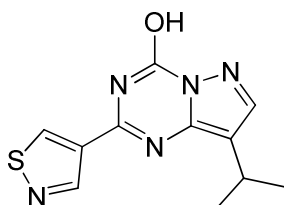
carboximidato (973 mg, 5,62 mmol, 77,4 % de rendimento, 90,2 % de pureza) como um óleo incolor, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,98 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 157,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: *N'*-(4-Isopropil-1*H*-pirazol-5-il)isotiazol-4-carboxamidina



[00364] Uma mistura de etil isotiazol-4-carboximidato (973 mg, 5,62 mmol, 1 eq) e 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (703,28 mg, 5,62 mmol, 1 eq) em tolueno (15 mL) foi agitada a 115 °C durante 12 h. TLC (PE/EtOAc = 2/3, $R_f = 0,39$) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 20/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 2/3, $R_f = 0,39$) para produzir *N'*-(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)isotiazol-4-carboxamidina (1,16 g, 4,76 mmol, 84,8 % de rendimento, 96,6 % de pureza) como uma goma incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,02 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 3,21-3,08 (m, 1 H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 236,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

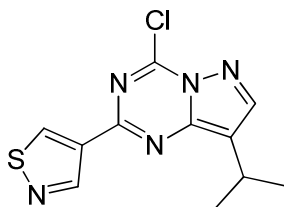
Etapa 3: 8-Isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol



[00365] A uma solução de *N'*-(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)isotiazol-4-carboxamidina (1,16 g, 4,76 mmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (10 mL) e THF (10 mL) foi adicionado difosgênio (984,00 mg, 4,97 mmol, 0,6 mL, 1,04 eq) gota a gota a 25 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 15 minutos e em seguida a 80 °C durante 12 h. A mistura de reação foi

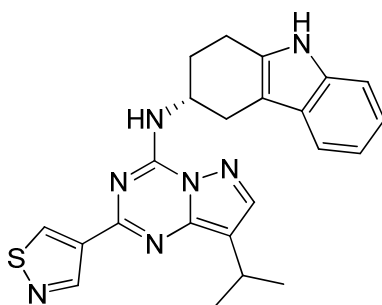
concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado EtOAc (10 mL) e PE (50 mL). A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h e filtrada. O sólido foi lavado com PE/EtOAc (5/1, 10 mL) e secada sob pressão reduzida para produzir 8-isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (1,15 g, 3,75 mmol, 78,6 % de rendimento, 97,1 % de pureza, HCl) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,72 (br s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: 4-(4-Cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il)isotiazol



[00366] A uma mistura de 8-isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (200 mg, 743,20 μmol, 1 eq) e DIEA (960,53 mg, 7,43 mmol, 1,29 mL, 10 eq) em tolueno (10 mL) foi adicionado POCl₃ (1,14 g, 7,43 mmol, 690,64 μL, 10 eq) a 25 °C. A mistura foi agitada a 130 °C durante 2 h. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (30 mL), vertido em KH₂PO₃ aquoso saturado (30 mL) e extraído com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-(4-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il)isotiazol (140 mg, 472,42 μmol, 63,6 % de rendimento, 94,4 % de pureza) como um sólido marrom, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 3,40-3,28 (m, 1 H), 1,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 280,1, 282,1 [M+H]⁺.

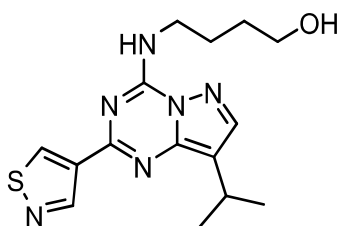
Etapa 5: (3*R*)-*N*-(8-Isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-53)



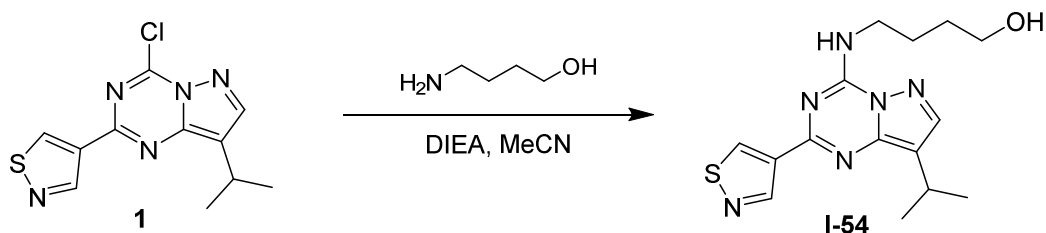
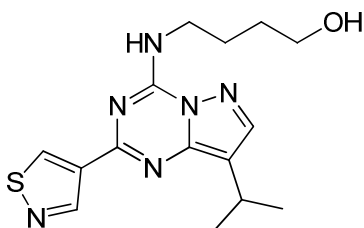
[00367] Uma mistura de 4-(4-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il)isotiazol (80 mg, 269,96 μmol , 1 eq), (3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (56 mg, 300,67 μmol , 1,11 eq) e DIEA (174,45 mg, 1,35 mmol, 235,11 μL , 5 eq) em MeCN (10 mL) foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 68 %-98 %, 8 min) para produzir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (42,45 mg, 91,09 μmol , 33,7 % de rendimento, 100,0 % de pureza, HCl, $[\alpha]^{24,6}_{\text{D}} = +33,96$ (DMSO, $c = 0,106$ g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,96-6,91 (m, 1 H), 4,85-4,82 (m, 1 H), 3,28-3,22 (m, 2 H), 3,07-2,88 (m, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 2,29-2,18 (m, 1 H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 57

Síntese do Composto I-54

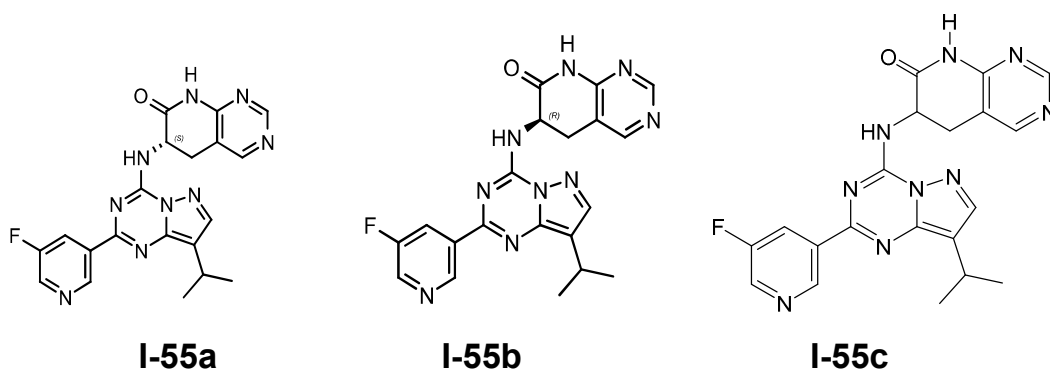


I-54

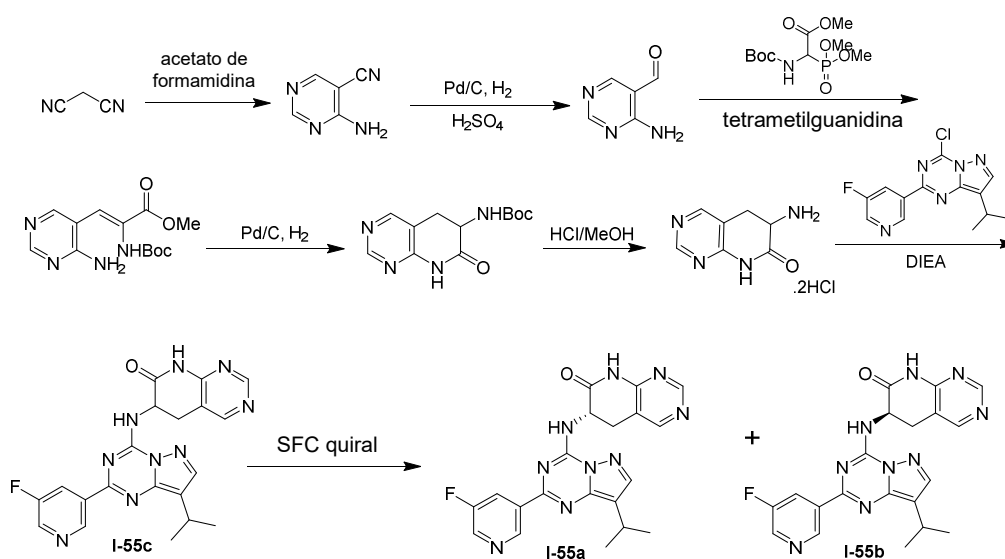
Esquema Sintético:**Etapa 1: 4-[(8-Isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)amino]butan-1-ol (I-54)**

[00368] Uma mistura de 4-(4-cloro-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il)isotiazol (60 mg, 202,47 μmol , 1 eq), 4-aminobutan-1-ol (20 mg, 224,38 μmol , 20,83 μL , 1,11 eq) e DIEA (130,84 mg, 1,01 mmol, 176,33 μL , 5 eq) em MeCN (10 mL) foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 8 min) para produzir 4-[(8-isopropil-2-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il)amino]butan-1-ol (48,10 mg, 130,39 μmol , 64,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, HCl) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 3,83 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 1,90-1,83 (m, 2 H), 1,71-1,63 (m, 2 H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

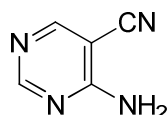
Exemplo 58**Síntese do Composto I-55a, I-55b e I-55c**



Esquema Sintético:



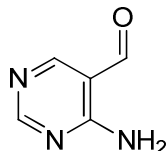
Etapa 1: 4-Aminopirimidina-5-carbonitrila



[00369] Ao MeOH (900 mL) foi adicionado Na (17,40 g, 756,87 mmol, 17,94 mL, 2 eq) em partes a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C até o Na ter desaparecido para produzir solução de NaOMe. À mistura de propanodinitrila (25 g, 378,44 mmol, 23,81 mL, 1 eq) e acetato de formamidina (78,80 g, 756,87 mmol, 2 eq) em MeOH (100 mL) foi adicionado A solução de NaOMe acima gota a gota a 25 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 15 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida a cerca de metade da original e em seguida agitada a 25 °C durante 15 h. A mistura de reação foi filtrada. O sólido foi lavado com MeOH (150 mL) e em seguida secado sob pressão reduzida para pro-

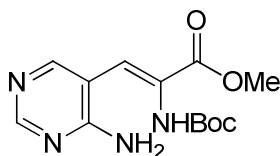
duzir 4-aminopirimidina-5-carbonitrila (23,4 g, 194,82 mmol, 51,5 % de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,60 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,95 (br s, 2H).

Etapa 2: 4-Aminopirimidina-5-carbaldeído



[00370] Ao 4-aminopirimidina-5-carbonitrila (1 g, 8,33 mmol, 1 eq) foi adicionado H_2O (10 mL) e H_2SO_4 (2 mL) a 25 °C. Em seguida, à solução foi adicionado Pd/C (200 mg, 10 % de pureza) a 25 °C sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada sob H_2 (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 25 °C durante 12h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,52) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite para remover o catalisador. O filtrado amarelo pálido, claro foi tratado com hidróxido de amônio concentrado para neutralizar o ácido. Depois de resfriar, o sólido foi coletado, lavado com água gelada (15 mL) e secado sob pressão reduzida para produzir 4-aminopirimidina-5-carbaldeído (0,16 g, 1,30 mmol, 15,6 % de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,87 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,28 (br s, 1 H), 7,98 (br s, 1H).

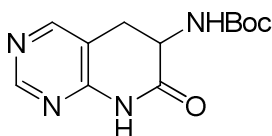
Etapa 3: Metil (Z)-3-(4-aminopirimidin-5-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato



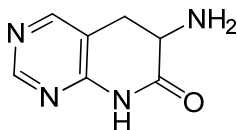
[00371] A uma solução de metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato (2,41 g, 8,12 mmol, 1 eq) em THF (80 mL) foi adicionado tetrametilguanidina (935,54 mg, 8,12 mmol, 1 eq) lentamente a -70 °C sob N_2 . Depois de 15 min, uma solução de 4-

aminopirimidina-5-carbaldeído (1 g, 8,12 mmol, 1 eq) em THF (60 mL) foi adicionada gota a gota a -70 °C. A mistura resultante foi agitada durante 12 h a 25 °C. A mistura de reação foi interrompida bruscamente por adição de água (50 mL), extraída com EtOAc (40 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,15) para produzir metil (Z)-3-(4-aminopirimidin-5-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato (1,14 g, 3,33 mmol, 41,1 % de rendimento, 86,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,73 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,07-6,91 (m, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 295,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: *tert*-Butil *N*-(7-oxo-6,8-di-hidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)carbamato

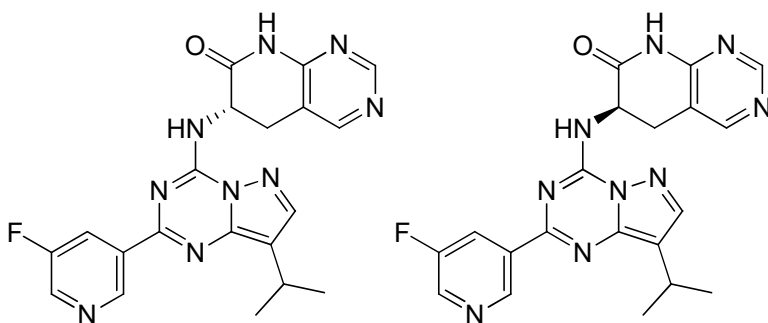


[00372] A uma solução de metil (Z)-3-(4-aminopirimidin-5-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)prop-2-enoato (240 mg, 815,48 μmol, 1 eq) em EtOH (15 mL) foi adicionado Pd/C (50 mg, 2,38 mmol, 10 % de pureza) sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada durante 16 h a 25 °C sob atmosfera de H₂ (2,11 kg/cm² (30 psi)). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir *tert*-butil *N*-(7-oxo-6,8-di-hidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)carbamato (150 mg, 539,20 μmol, 66,1 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um sólido esbranquiçado, que foi usado na próxima etapa sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 5,58-5,48 (m, 1 H), 4,43-4,29 (m, 1 H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,76 (t, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 265,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: 6-Amino-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

[00373] A uma solução de *tert*-butil *N*-(7-oxo-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)carbamato (150 mg, 539,20 μ mol, 1 eq) em CH_2Cl_2 (6 mL) foi adicionado HCl/MeOH (4 M, 3 mL) e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,1) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 6-amino-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (83,7 mg, 353,04 μ mol, 65,5 % de rendimento, pureza N/A, 2HCl) como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,69 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,77 (br s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 4,49-4,36 (m, 1 H), 3,33 (dd, J = 7,0, 15,6 Hz, 1 H), 3,18-3,06 (m, 1H).

Etapa 6: 6S)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (I-55a) e (6R)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (I-55b)

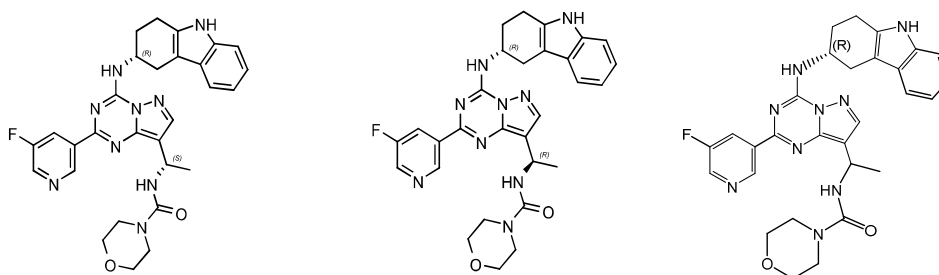


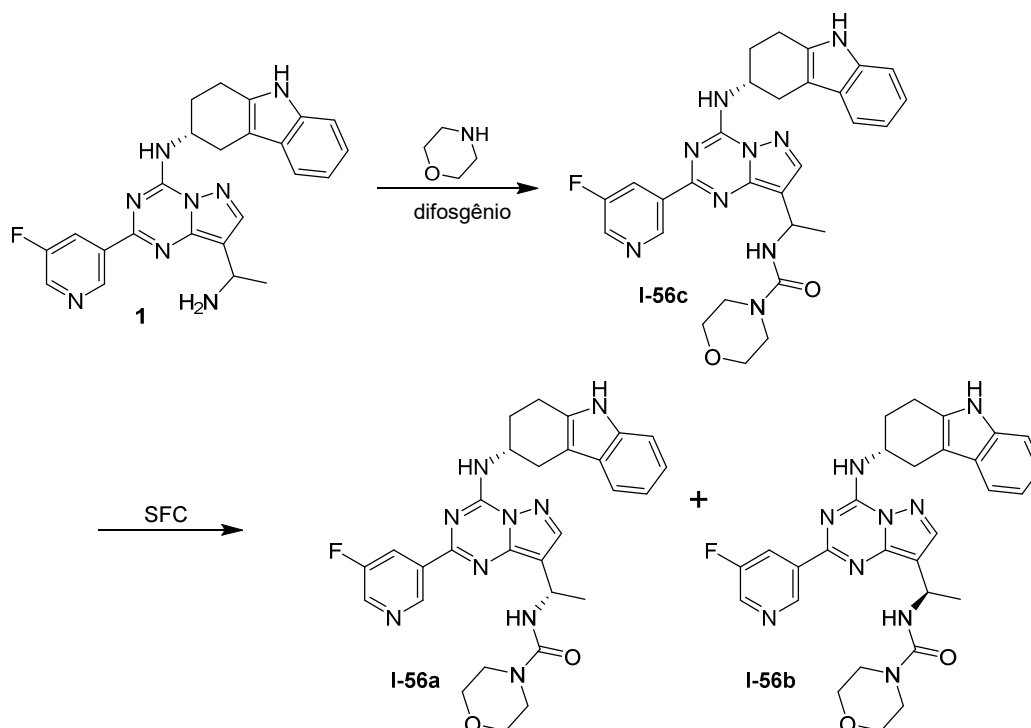
[00374] Uma mistura de 6-amino-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (80 mg, 337,43 μ mol, 1 eq, 2HCl), 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (103,39 mg, 337,43 μ mol, 1 eq), DIEA (218,05 mg, 1,69 mmol, 293,86 μ L, 5 eq) em *i*-PrOH

(10 mL) foi agitada a 60 °C durante 2 h sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,12). O produto foi separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm,10 um); fase móvel: [0,1 % de NH₃·H₂O/EtOH]; B %: 50 %-50 %) para produzir Pico 1 e Pico 2. Um desses picos foi concentrado sob pressão reduzida a 25 °C para produzir um enantiômero (34 mg, 81,07 μmol, 24,1 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 4,176, ee = 75,726 %, [δ]^{25,1}_D = 6,67 (DMSO, c = 0,030 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,23 (br s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,14 (br s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,54-8,47 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 5,76-5,66 (m, 1 H), 3,43 (t, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,24-3,18 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 420,1 [M+H]⁺. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida a 25 °C para produzir o outro enantiômero (26 mg, 61,99 μmol, 18,4 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC: R_t = 5,927, ee = 48,742 %, [δ]^{25,2}_D = -13,33 (DMSO, c = 0,030 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,22 (br s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,14 (br s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,54-8,46 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 5,76-5,66 (m, 1 H), 3,48-3,35 (m, 1 H), 3,24-3,16 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 420,2 [M+H]⁺.

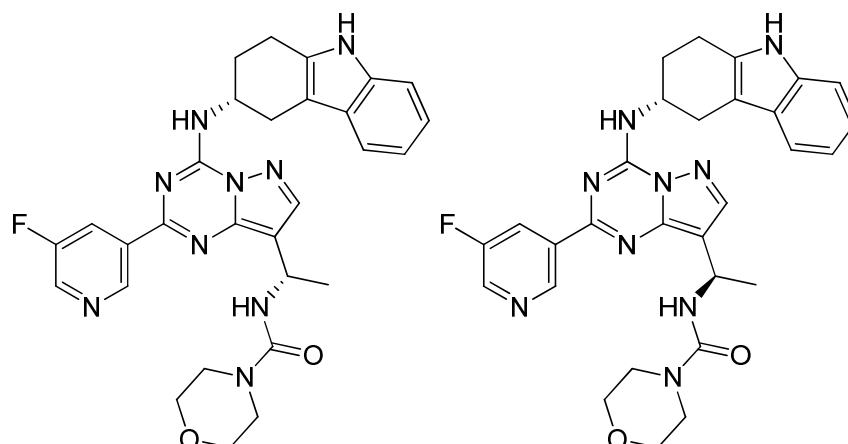
Exemplo 59

Síntese dos Compostos I-56a, I-56b e I-56c



I-56a**I-56b****I-56c****Esquema Sintético:**

Etapa 1: *N*-[(1*S*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etil]morfolina-4-carboxamida (**I-56a**) e *N*-[(1*R*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etil]morfolina-4-carboxamida (**I-56b**)

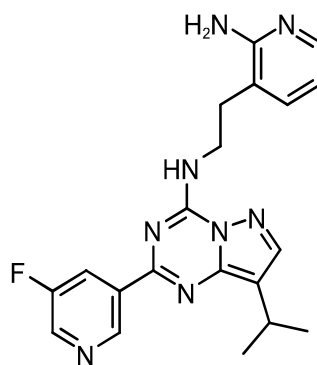


[00375] A uma solução agitada de (3*R*)-*N*-[8-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-

carbazol-3-amina (210 mg, 407,20 μ mol, 1 eq) em THF (10 mL) foi adicionado triclorometil carbonocloridato (402,78 mg, 2,04 mmol, 245,60 μ L, 5 eq). A mistura de reação foi agitada a 55 °C durante 3 h. Morfolina (2,72 g, 31,26 mmol, 2,75 mL, 76,77 eq) foi adicionada à mistura de reação acima e agitada a 55 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição básica; coluna: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; fase móvel: [água (0,04 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 10 mM)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 8 min) para produzir o produto que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B %: 40 %-40 %, min) para produzir um enantiômero (15,15 mg, 26,72 μ mol, 6,6 % de rendimento, 98,0 % de pureza, SFC : R_t = 2,759 min, ee = 98,0 %, $[\alpha]^{22,7}_D$ = +2,0, MeOH, c = 0,100 g/100 mL) por liofilização como um sólido branco ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,60-8,51 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,98-6,93 (m, 1 H), 5,30 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 3,66-3,62 (m, 4 H), 3,41 (q, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,28 (s, 1 H), 3,15-2,89 (m, 3 H), 2,37 (s, 1 H), 2,32-2,21 (m, 1 H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 556,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e o outro enantiômero (42,97 mg, 75,87 μ mol, 18,6 % de rendimento, 98,1 % de pureza, SFC : R_t = 3,583 min, ee = 100,0 %, $[\alpha]^{22,7}_D$ = +16,5, MeOH, c = 0,097 g/100 mL) por liofilização como um sólido branco ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,60-8,50 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 5,30 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,96-4,89 (m, 1 H), 3,66-3,61 (m, 4 H), 3,45-3,37 (m, 4 H), 3,28 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,10-2,89 (m, 3 H), 2,38 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 2,32-2,20 (m, 1 H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 556,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

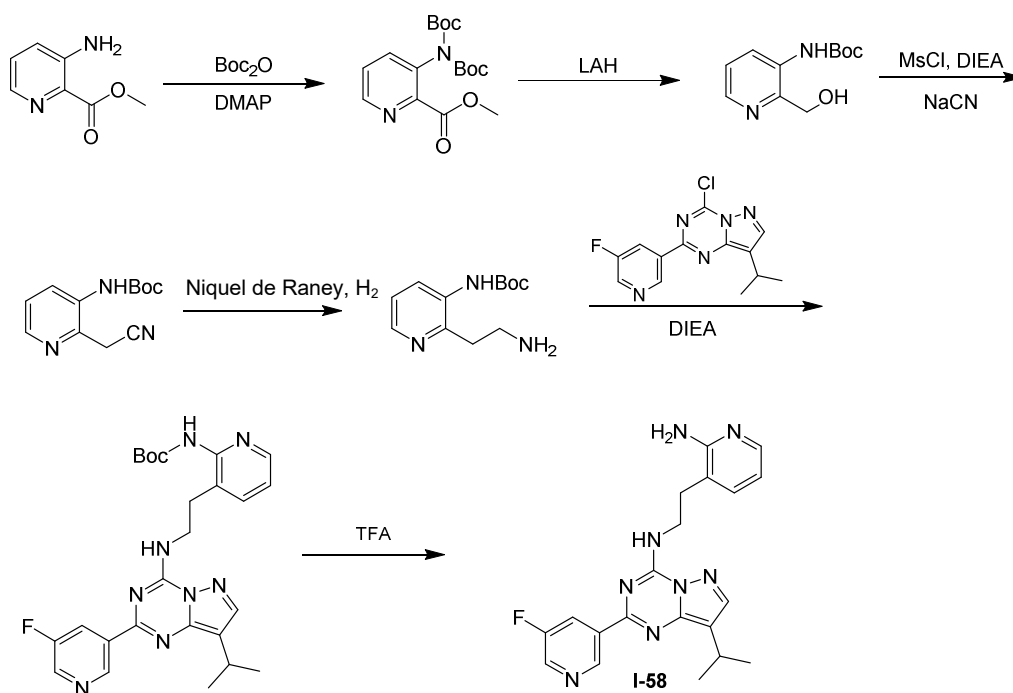
Exemplo 60

Síntese do Composto I-58

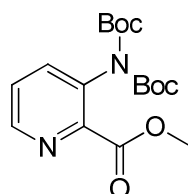


I-58

Esquema Sintético:



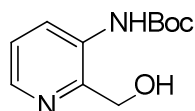
Etapa 1: Metil 3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]piridina-2-carboxilato



[00376] A uma solução de metil 3-aminopiridina-2-carboxilato (5 g, 32,86 mmol, 1 eq) em DCM (100 mL) foram adicionados Boc_2O (21,52 g, 98,59 mmol, 22,65 mL, 3 eq) e DMAP (200,74 mg, 1,64 mmol, 0,05

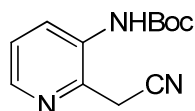
eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 36 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e extraído com EtOAc(50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1) para produzir metil 3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]piridina-2-carboxilato (7,4 g, 18,90 mmol, 57,5 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,63 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,45 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,32 (s, 18H).

Etapa 2: *tert*-Butil (2-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato



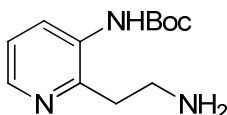
[00377] A uma solução de metil 3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]piridina-2-carboxilato (5,3 g, 13,54 mmol, 1 eq) em THF (100 mL) foi adicionado LiAlH₄ (770,56 mg, 20,30 mmol, 1,5 eq). A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente por adição de água (30 mL) a 0 °C, e em seguida diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir *tert*-butil [2-(hidroximetil)-3-piridil]carbamato (3,1g, 12,44 mmol, 91,9 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,23 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,87-7,82 (m, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 3: *tert*-Butil (2-(cianometil)piridin-3-il)carbamato



[00378] A uma solução de *tert*-butil *N*-[2-(hidroximetil)-3-piridil]carbamato (1,9 g, 7,63 mmol, 1 eq) em DCM (20 mL) foram adicionados DIEA (2,3 g, 17,80 mmol, 3,10 mL, 2,33 eq) e MsCl (1,72 g, 15,02 mmol, 1,16 mL, 1,97 eq). A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, em seguida a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMF (20 mL) e NaCN (2,60 g, 53,05 mmol, 6,96 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h. A mistura de reação foi basificada pH ~8 com sat. NaHCO₃ (~50 mL), diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (50 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1) para produzir composto *tert*-butil *N*-[2-(cianometil)-3-piridil]carbamato (600 mg, 2,31 mmol, 30,4 % de rendimento, 90,0 % de pureza) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,36-8,30 (m, 1 H), 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 1,51 (s, 9H).

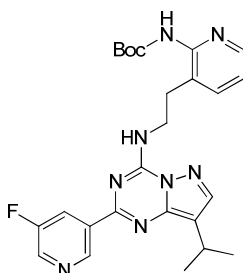
Etapa 4: *tert*-Butil *N*-[2-(2-aminoetil)-3-piridil]carbamato



[00379] A uma solução de *tert*-butil *N*-[2-(cianometil)-3-piridil]carbamato (600 mg, 2,31 mmol, 1 eq) em MeOH (15 mL) foi adicionado níquel de Raney (198,32 mg, 2,31 mmol, 1 eq) sob Ar. Uma suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com H₂ várias vezes. A mistura foi agitada sob H₂ (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 25 °C durante 12 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, *R_f* = 0,10) para produzir composto *tert*-butil *N*-[2-(2-aminoetil)-3-piridil]carbamato (75 mg, 284,45 μmol, 12,3 % de rendimento, 90,0 %

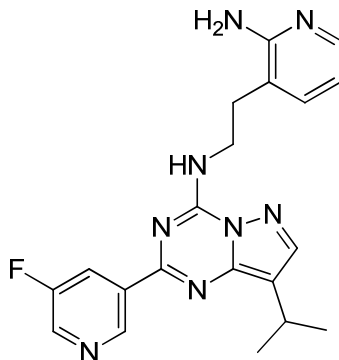
de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,25 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,76-7,68 (m, 1 H), 7,23 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1 H), 2,91-2,98 (m, 2 H), 2,86-2,77 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 238,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: *tert*-Butil *N*-[3-[2-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]etil]-2-piridil]carbamato



[00380] A uma solução de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (130 mg, 445,65 μmol , 1,57 eq), *tert*-butil *N*-[2-(2-aminoetil)-3-piridil]carbamato (75 mg, 284,45 μmol , 1 eq) em *i*-PrOH (6 mL) foi adicionado DIEA (148,40 mg, 1,15 mmol, 200 μL , 4,04 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para produzir *tert*-butil *N*-[3-[2-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]etil]-2-piridil]carbamato (75 mg, 152,27 μmol) como um sólido amarelo. ES-LCMS m/z 493,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: *N*-[2-(2-Amino-3-piridil)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-58)

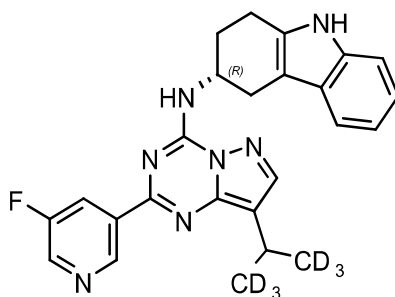


[00381] A uma solução de *tert*-butil *N*-[3-[2-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-

isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]etil]-2-piridil]carbamato (75 mg, 152,27 μ mol, 1 eq) em DCM (6 mL) foi adicionado TFA (3,85 g, 33,77 mmol, 2,5 mL, 221,75 eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 28 %-58 %, 8 min) seguido por secagem por congelamento para produzir *N*-[2-(2-amino-3-piridil)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-amina (15,66 mg, 31,21 μ mol, 20,5 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 9,01-8,88 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 6,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 3,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 1,38 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

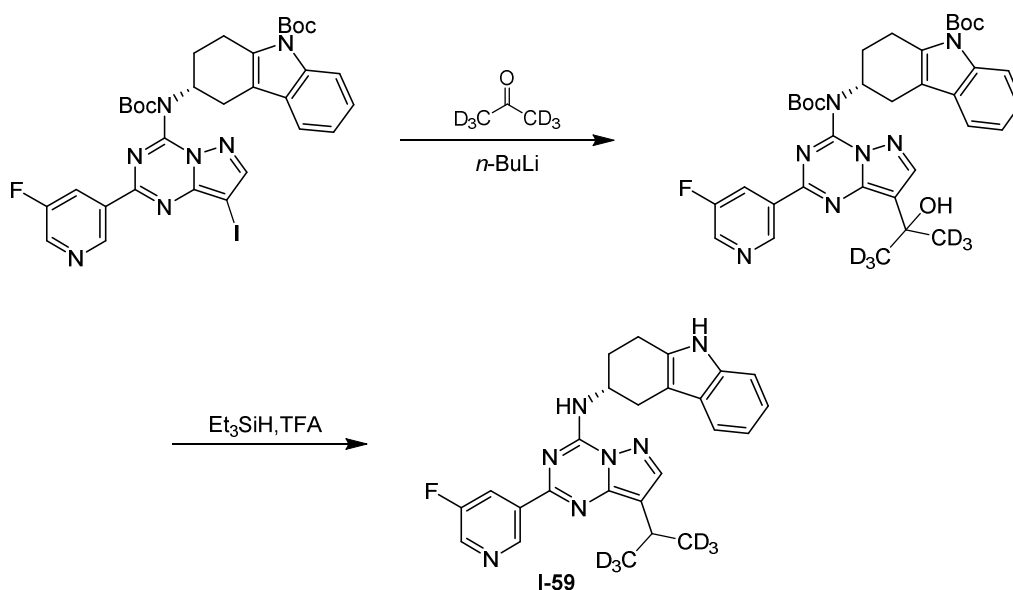
Exemplo 61

Síntese do Composto I-59

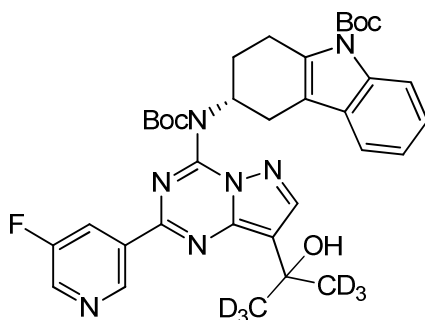


I-59

Esquema Sintético:



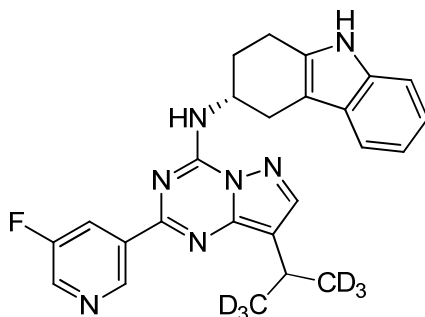
Etapa 1: *terc*-Butil (3*R*)-3-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[2,2,2-trideutério-1-hidróxi-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato



[00382] A uma solução de *terc*-butil (3*R*)-3-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (500,00 mg, 689,13 μ mol, 1 eq) em THF (20 mL) foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M, 0,4 mL, 1,45 eq) gota a gota sob atmosfera de N₂ a -78 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera de N₂ a -78 °C durante 0,5 h. 1,1,1,3,3,3-hexadeuteriopropân-2-ona (130 mg, 2,03 mmol, 149,08 μ L, 2,94 eq) foi adicionada gota a gota sob atmosfera de N₂ a -78 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera de N₂ a -78 °C durante 1 h. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água (30 mL) e extraída com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e con-

centrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 20/1 a 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) para produzir *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[2,2,2-trideutério-1-hidróxi-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (280 mg, 168,73 μ mol, 24,5 % de rendimento, 40,0 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,30 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,42-8,36 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 7,14-7,06 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 4,82-4,76 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 3,12-3,02 (m, 2 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,65 (s, 9 H), 1,31 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 646,3 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-[2,2,2-trideutério-1-(trideuteriometil)etil] pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-59)**

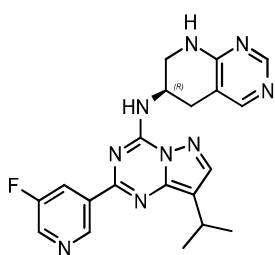


[00383] A uma solução de *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[2,2,2-trideutério-1-hidróxi-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (280 mg, 168,73 μ mol, 1 eq) em DCM (50 mL) foi adicionado Et_3SiH (291,21 mg, 2,50 mmol, 400,01 μ L, 14,84 eq), TFA (615,98 mg, 5,40 mmol, 399,99 μ L, 32,02 eq) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (460,01 mg, 3,24 mmol, 400,01 μ L, 19,21 eq). A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL), basificada com NaHCO_3 aquoso saturado até o pH = 8 e extraída com EtOAc (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada

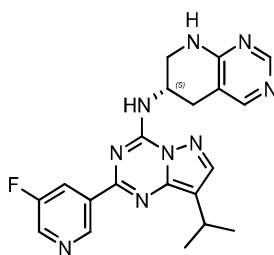
e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Venusil ASB Phenyl 250*50 10 u; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 70 %-100 %, 10 min). A fração desejada foi liofilizada. Ao resíduo foi adicionado água (10 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (10 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[2,2,2-trideutério-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (29,02 mg, 63,81 μmol, 37,8 % de rendimento, 98,4 % de pureza, $[\delta]^{24,9}_D = +10,5$ (MeOH, *c* = 0,038 g/100 mL)) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,95-7,77 (m, 2 H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 7,15-7,09 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,00-4,90 (m, 1 H), 3,37 (dd, *J* = 5,2, 15,2 Hz, 1 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 3,08-2,90 (m, 3 H), 2,43-2,25 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 448,3 [M+H]⁺.

Exemplo 62

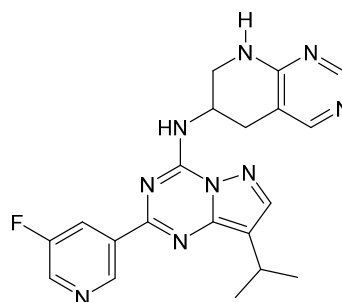
Síntese dos Compostos I-60a, I-60b e I-60c



I-60a

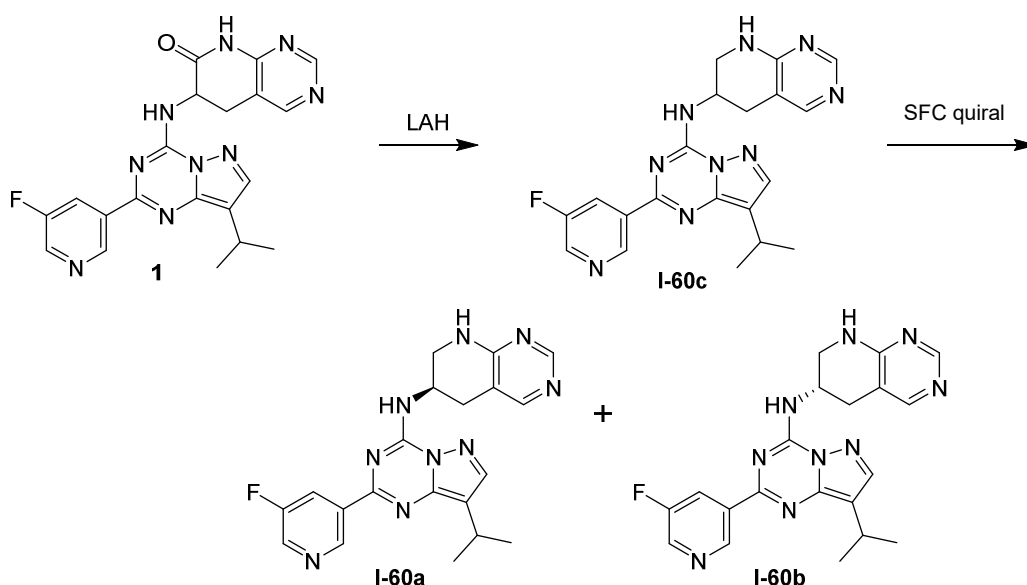


I-60b

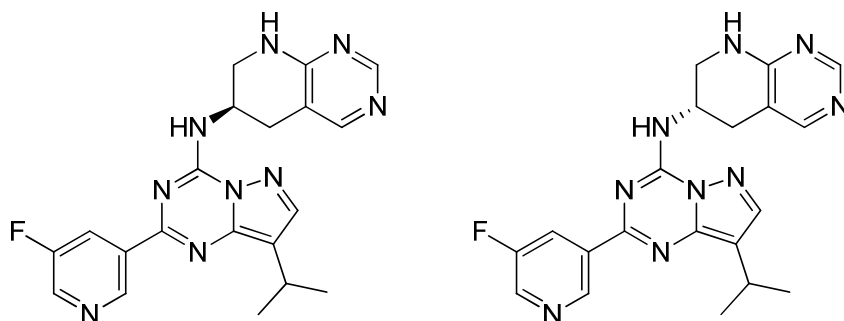


I-60c

Esquema Sintético:



Etapa 1: **(6R)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidin-6-amina (I-60a)** e **(6S)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidin-6-amina (I-60b)**

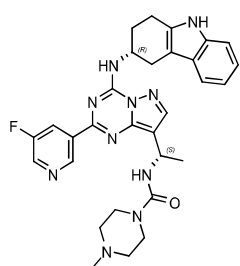


[00384] A uma mistura de LiAlH_4 (450,00 mg, 11,86 mmol, 16,25 eq) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de 6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-6,8-di-hidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (340 mg, 729,59 μmol , 1 eq) em THF (10 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água (1 mL), NaOH aquoso (3 mL, 15 %), água (1 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 20 %-50 %, 8 min). A

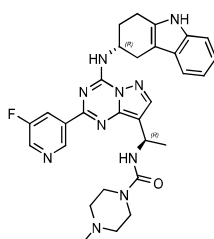
fração desejada foi liofilizada e em seguida separada por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; B %: 45 %-45 %) para produzir pico 1 e pico 2. Um desses picos foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para produzir um enantiômero (33,13 mg, 81,32 µmol, 11,2 % de rendimento, 99,5 % de pureza, SFC: $R_t = 2,105$, ee = 100 %, $[\delta]^{26,5}_D = -20,0$ (DMSO, c = 0,075 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,52 (dd, $J = 1,6, 9,6$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,00-7,93 (m, 2 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 3,79 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1 H), 3,61 (dd, $J = 7,2, 12,4$ Hz, 1 H), 3,27-3,15 (m, 2 H), 3,12-3,04 (m, 1 H), 1,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para produzir outro enantiômero (43,44 mg, 104,18 µmol, 14,3 % de rendimento, 97,2 % de pureza, SFC: $R_t = 3,503$, ee = 98,062 %, $[\delta]^{26,5}_D = +21,2$ (DMSO, c = 0,085 g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,53-8,49 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 3,79 (dd, $J = 2,4, 12,4$ Hz, 1 H), 3,61 (dd, $J = 6,8, 12,4$ Hz, 1 H), 3,26-3,15 (m, 2 H), 3,12-3,05 (m, 1 H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 63

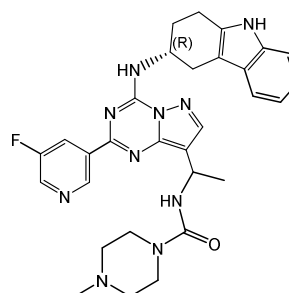
Síntese dos Compostos I-61a, I-61b e I-61c



I-61a

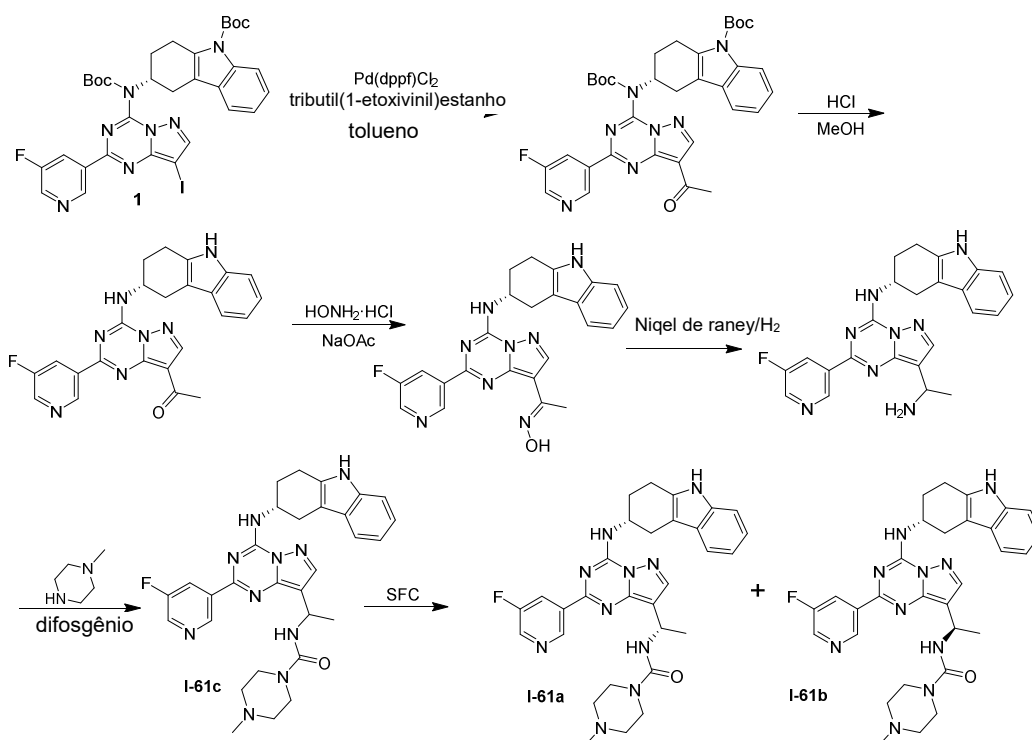


I-61b

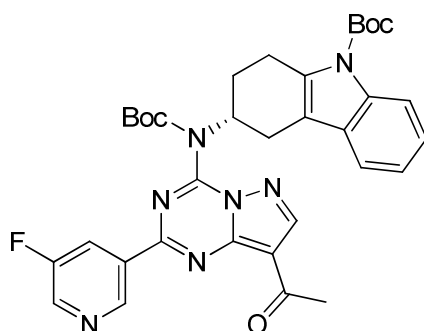


I-61c

Esquema Sintético:



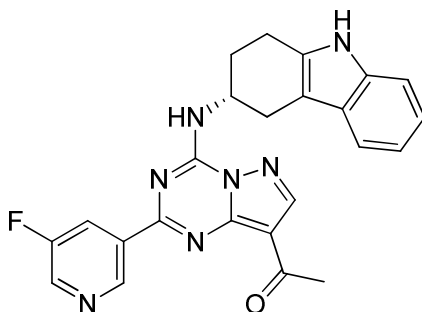
Etapa 1: *tert*-Butil (3*R*)-3-[[8-acetil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-*tert*-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato



[00385] A uma solução de *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (2,5 g, 3,45 mmol, 1 eq), tributil(1-etoxivinil)estano (5,66 g, 15,67 mmol, 5,29 mL, 4,55 eq) em tolueno (50 mL) foi adicionado Pd(dppf)Cl₂ (252,12 mg, 344,57 μmol, 0,1 eq). A mistura foi desgaseificada e purgada com N₂ por três vezes e agitada a 120 °C durante 12 h sob atmosfera de N₂. Depois de resfriada, à mistura foi adicionado solução de KF saturada (80 mL) e agitada durante 10 min. A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). As ca-

madras orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) para produzir *terc*-butil (3*R*)-3-[[8-acetil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-*terc*-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (1,25 g, 1,95 mmol, 56,5 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,54-8,48 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,25-7,19 (m, 1 H), 7,17-7,11 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 3,33-3,19 (m, 3 H), 3,16-3,00 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 1,60 (s, 9 H), 1,31 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 642,3 [M+H]⁺.

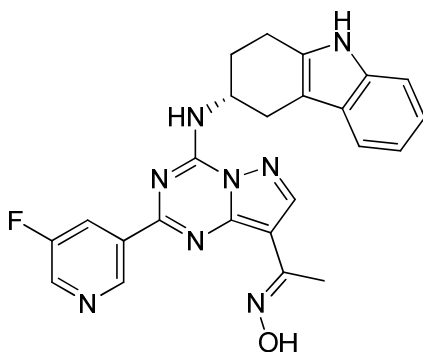
Etapa 2: 1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona



[00386] A uma solução agitada de *terc*-butil (3*R*)-3-[[8-acetil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-*terc*-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (1,25 g, 1,95 mmol, 1 eq) em MeOH (40 mL) foi adicionado HCl (12 M, 30 mL, 184,81 eq). A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 3,5 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL), em seguida o pH foi ajustado em 8-9 por solução de NaHCO₃ saturada, e extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄ anidroso, e em seguida filtradas. O filtrado foi concentrado para produzir 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-

il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona (800 mg, 1,81 mmol, 93,0 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 9,54-9,40 (m, 2 H), 8,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,61-8,49 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,04-6,98 (m, 1 H), 6,96-6,89 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 3,15-3,09 (m, 1 H), 3,07-2,99 (m, 1 H), 2,99-2,86 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,21 (d, *J* = 3,4 Hz, 2 H); ES-LCMS *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

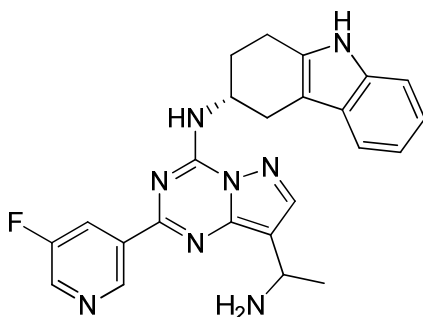
Etapa 3: 1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima



[00387] A uma solução agitada de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona (800 mg, 1,81 mmol, 1 eq) em THF (15 mL) foram adicionados NH₂OH·HCl (251,86 mg, 3,62 mmol, 2 eq) e NaOAc (445,96 mg, 5,44 mmol, 3 eq). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 12 h. À mistura foi adicionado água (50 mL), e extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,25) para produzir 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima (800 mg, 1,75 mmol, 96,7 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,60-9,50 (m, 1 H),

8,66-8,58 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,14-7,09 (m, 1 H), 6,97-6,84 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 3,38 (dd, $J = 5,0, 15,3$ Hz, 1 H), 3,08-2,91 (m, 3 H), 2,68-2,54 (m, 3 H), 2,43-2,28 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 457,2 $[M+H]^+$.

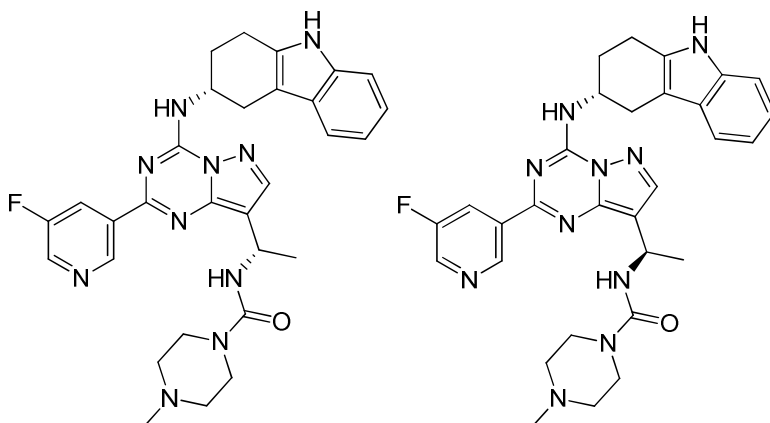
Etapa 4: **(3R)-N-[8-(1-Aminoetil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina**



[00388] A uma solução agitada de 1-[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[(3R)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]etanona oxima (250 mg, 547,68 μ mol, 1 eq) em uma solução de THF (6 mL) e MeOH (6 mL) foi adicionado Ni de Raney (558,66 mg, 6,52 mmol, 11,91 eq) (lavado por MeOH anidro por três vezes para reduzir a água), e uma solução de NH_3 (7 M, 391,20 μ L, 5 eq) em MeOH sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi desgaseificada e purgada com H_2 por três vezes e agitada a 30 °C durante 12h sob atmosfera de H_2 . A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de DCM/MeOH = 100/1 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, $R_f = 0,25$) para produzir (3R)-N-[8-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (130 mg, 281,45 μ mol, 51,4 % de rendimento, 95,8 % de pureza) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 8,67-8,57 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 4,90-4,81 (m, 2 H), 3,28 (s, 1 H), 3,13-2,92 (m, 3 H), 2,45-2,36 (m, 1 H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 1,81 (d, $J = 6,8$

Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 426,2 $[M-NH_2]^+$.

Etapa 5: *N*-[(1*S*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etil]-4-metil-piperazina-1-carboxamida (I-61a) e *N*-[(1*R*)-1-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]etil]-4-metil-piperazina-1-carboxamida (I-61b)

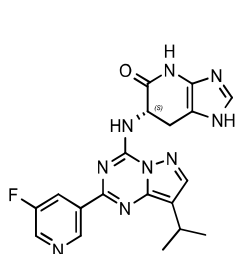


[00389] A uma solução agitada de (*3R*)-*N*-[8-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (130 mg, 281,45 μ mol, 1 eq) em THF (6 mL) foi adicionado triclorometil carbonocloridato (334,08 mg, 1,69 mmol, 203,71 μ L, 6 eq). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 2 h. 1-Metilpiperazina (903,00 mg, 9,02 mmol, 1 mL, 32,03 eq) foi adicionada à mistura de reação acima e agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (condição básica; coluna: Boston Green ODS 150*30 5 u; fase móvel: [água (0,04 % de $NH_3H_2O+NH_4HCO_3$ 10 mM)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 8 min) para produzir o produto que foi separado por SFC (condição básica; coluna: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm*30 mm, 5 um); fase móvel: [0,1 % de NH_3H_2O ETOH]; B %: 40 %-40 %, min) para produzir um enantiômero (59 mg, 103,76 μ mol, 36,9 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC : R_t = 3,560 min, ee = 99,7 %, $[\alpha]^{24,0}_D$ = +30,0, MeOH, c = 0,02 g/100 mL) como um sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,61-8,51 (m, 2 H), 8,04

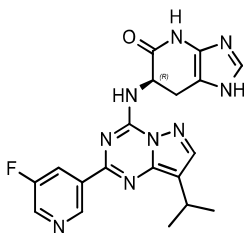
(s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 5,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 3,54-3,41 (m, 4 H), 3,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,11-2,89 (m, 3 H), 2,49-2,35 (m, 5 H), 2,32-2,20 (m, 4 H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 569,3[M+H]⁺ e o outro enantiômero (19,3 mg, 33,94 μ mol, 12,1 % de rendimento, 100,0 % de pureza, SFC : $R_t = 3,990$ min, ee = 99,1 %, $[\alpha]^{23,9}_D = +20,0$, MeOH, c = 0,02 g/100 mL) como um sólido branco; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,60-8,52 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,98-6,93 (m, 1 H), 5,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 3,56-3,42 (m, 4 H), 3,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,11-2,88 (m, 3 H), 2,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4 H), 2,37 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 569,3 [M+H]⁺.

Exemplo 64

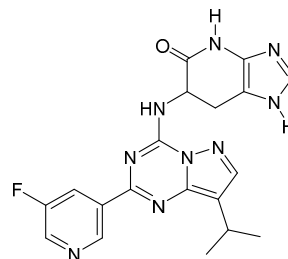
Síntese dos Compostos I-62a, I-62b e I-62c



I-62a

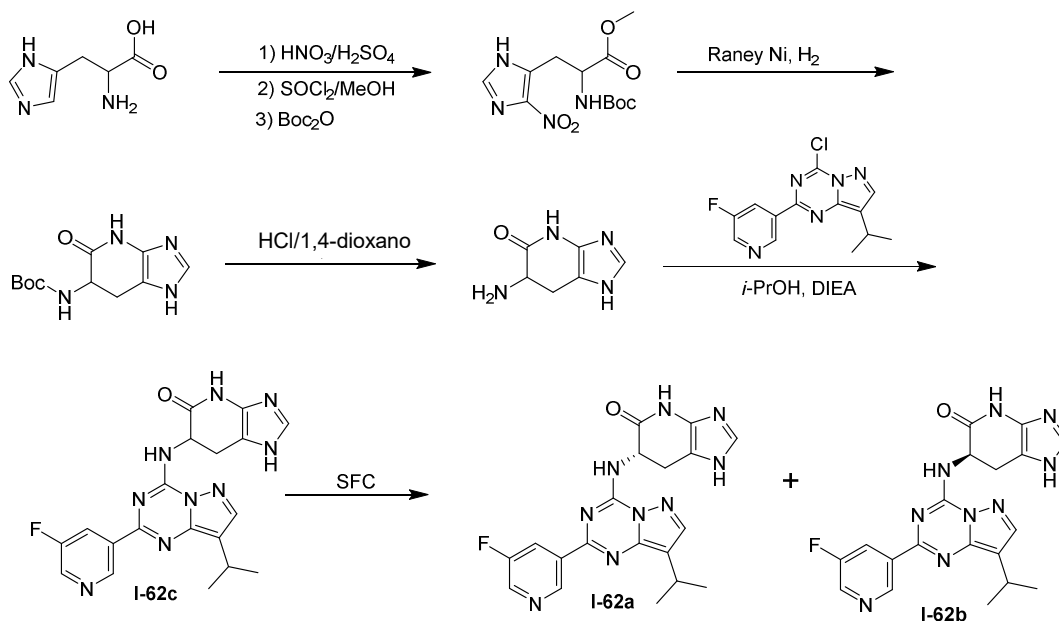


I-62b

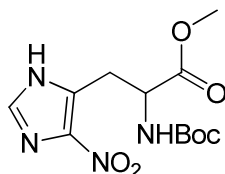


I-62c

Esquema Sintético:



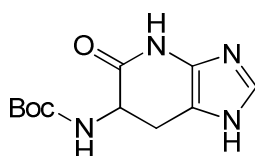
Etapa 1: Metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-nitro-1H-imidazol-5-il)propanoato



[00390] A uma solução de ácido 2-amino-3-(1H-imidazol-5-il)propanoico (2 g, 12,89 mmol, 1 eq) em H_2SO_4 *conc.* (12 mL) foi adicionado ácido nítrico (5,49 g, 87,14 mmol, 3,92 mL, 6,76 eq) a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h, em seguida foi adicionado a MeOH (80 mL) gota a gota. Depois de ser agitada a 60 °C durante 3 h, a mistura foi vertida em H_2O gelada (240 mL), neutralizada com NaOH (sólido) em pH = 7-8 a 0 °C, e concentrada para remover MeOH. Ao resíduo aquoso foram adicionados THF (80 mL), Na_2CO_3 (4,10 g, 38,67 mmol, 3 eq) e *terc*-butoxicarbonil *terc*-butil carbonato (2,81 g, 12,89 mmol, 2,96 mL, 1,0 eq). A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 12 h. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia

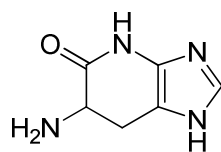
em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: EtOAc, R_f = 0,50) para produzir metil 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)propanoato (1,5 g, 4,61 mmol, 35,7 % de rendimento, 96,6 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,01 (br s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,42-4,33 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,43 (dd, J = 6,6, 14,2 Hz, 1 H), 3,29-3,20 (m, 1 H), 1,33 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 259,1 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: *tert*-Butil *N*-(5-oxo-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)carbamato



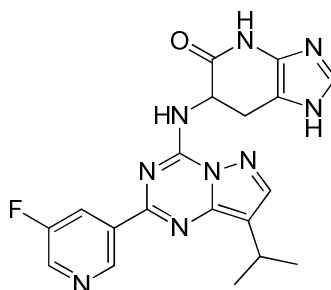
[00391] A uma solução de metil 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)propanoato (800 mg, 2,46 mmol, 1 eq) em MeOH (100 mL) foi adicionado Ni de Raney (1,0 g, 11,67 mmol, 4,75 eq) sob H_2 (2,46 kg/cm ^{2} (35 psi)). A mistura foi agitada a 60 °C durante 40 h. A mistura foi filtrada através de celite, em seguida a massa foi enxaguada com MeOH (100 mL x 2). O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo (500 mg cru) que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Boston Green ODS 150*30 5 μm ; fase móvel: [água (0,04 % de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 10 mM)-ACN]; B %: 15 %-45 %, 8 min), seguido por liofilização para produzir *tert*-butil *N*-(5-oxo-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)carbamato (130 mg, 513,78 μmol , 20,9 % de rendimento, 99,7 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,84 (br s, 1 H), 9,98 (br s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,31-4,08 (m, 1 H), 2,97 (dd, J = 8,1, 15,2 Hz, 1 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 253,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 3: 6-Amino-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-*b*]piridin-5-ona



[00392] A uma solução de *tert*-butil *N*-(5-oxo-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato (110 mg, 434,73 μ mol, 1 eq) em THF (10 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (4 M, 2 mL, 18,40 eq). A mistura foi agitada a 15 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 6-amino-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (97,8 mg, cru, 2HCl) como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,38 (s, 1 H), 8,78 (br s, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 4,46-4,36 (m, 1 H), 3,41-3,35 (m, 1 H), 3,12-3,00 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 153,2 [M+H]⁺.

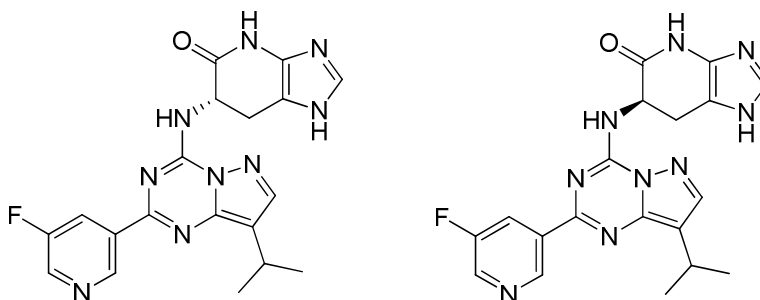
Etapa 4: **6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona**



[00393] A uma solução de 6-amino-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (97,8 mg, 434,52 μ mol, 1 eq, 2HCl) em *i*-PrOH (10 mL) foram adicionados DIEA (168,47 mg, 1,30 mmol, 227,05 μ L, 3 eq) e 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (126,75 mg, 434,52 μ mol, 1 eq). A mistura foi agitada a 50 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de EtOAc/MeOH = 1/0 a 10/1, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, *R_f* = 0,49) para produzir 6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-

1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (150 mg, 360,09 μ mol, 82,8 % de rendimento, 97,8 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,95 (br s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 8,46 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 5,46-5,29 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 2 H), 3,23-3,15 (m, 1 H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: (6S)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (I-62a) e (6R)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (I-62b)

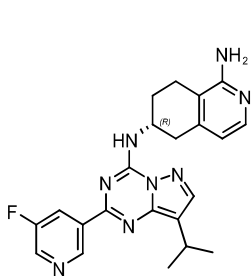


[00394] 6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,4,6,7-tetra-hidroimidazo[4,5-b]piridin-5-ona (100 mg, 240,06 μ mol, 1 eq) foi separado por SFC (coluna: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm*30 mm, 10 μ m; fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 45 %-45 %, Pico 1 = 2,726; Pico 2 = 3,912) para produzir pico 1 e pico 2. Um desses picos foi concentrado para produzir um resíduo ao qual foi adicionado MeCN (30 mL) e água (30 mL), seguido por liofilização para produzir um enantiômero (17,4 mg, 41,98 μ mol, 17,4 % de rendimento, 98,3 % de pureza, SFC: $R_t = 2,721$, ee = 99,44 %, $[\alpha]^{27,1}_D = +69,23$ (MeOH, $c = 0,026$ g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,37 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,49 (dd, $J = 1,6, 9,7$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 5,33 (dd, $J = 8,3, 13,2$ Hz, 1 H), 3,60 (dd, $J = 8,4, 15,3$ Hz, 1 H),

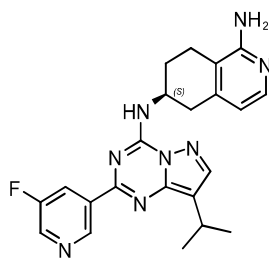
3,30-3,20 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 408,2 $[M+H]^+$. O outro desses picos foi concentrado para produzir um resíduo ao qual foi adicionado MeCN (30 mL) e água (30 mL), seguido por liofilização para produzir outro enantiômero (16,1 mg, 39,44 μ mol, 16,4 % de rendimento, 99,8 % de pureza, SFC: $R_t = 3,908$, ee = 98,6 %, $[\alpha]^{27,2}_D = -63,64$ (MeOH, $c = 0,022$ g/100 mL)) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,35 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,49-8,43 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,31 (dd, $J = 8,6$, 13,2 Hz, 1 H), 3,58 (dd, $J = 8,3$, 14,9 Hz, 1 H), 3,28-3,18 (m, 2 H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 408,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 65

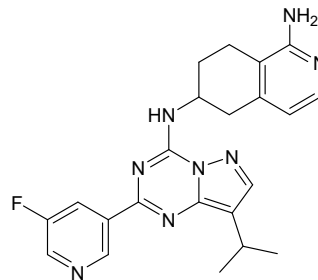
Síntese dos Compostos I-63a, I-63b e I-63c



I-63a

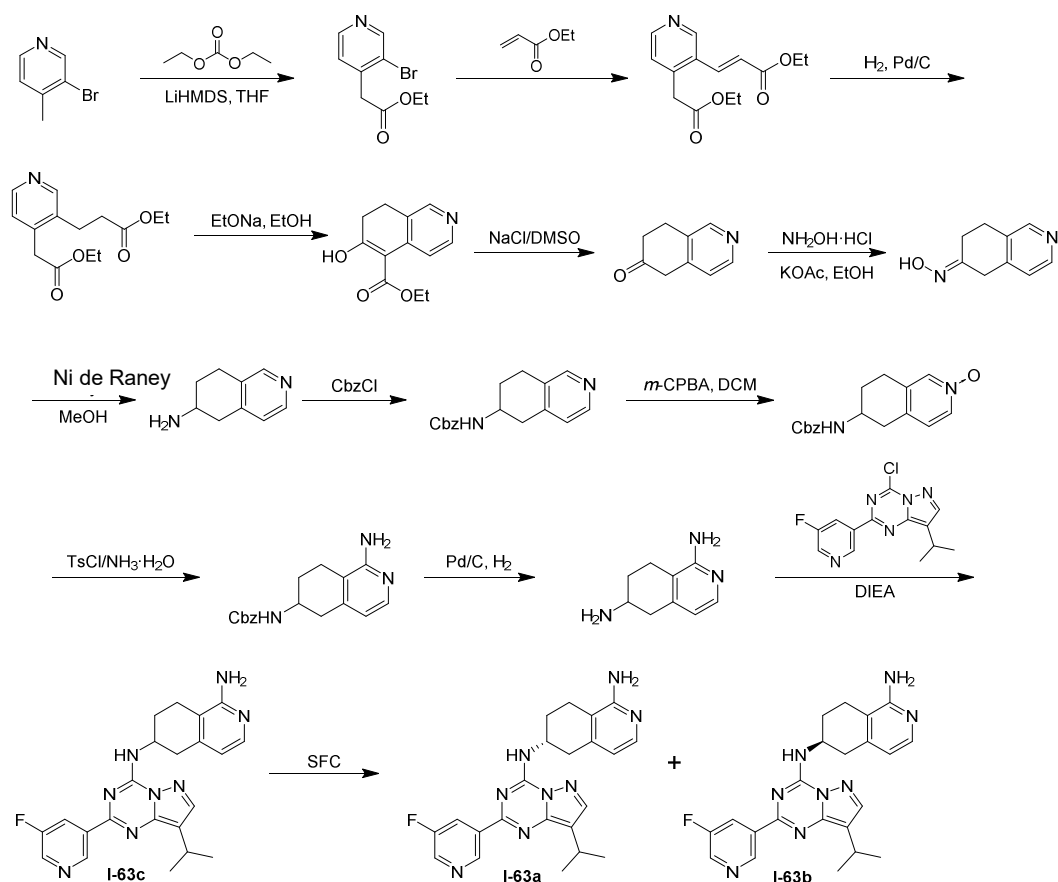


I-63b

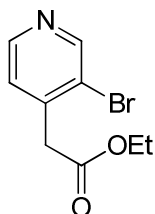


I-63c

Esquema Sintético:



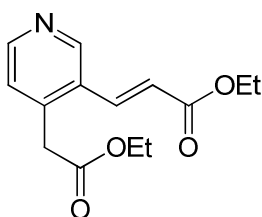
Etapa 1: Etil 2-(3-bromo-4-piridil)acetato



[00395] A uma solução de 3-bromo-4-metil-piridina (15,50 g, 90,10 mmol, 10 mL, 1 eq) e dietil carbonato (12,59 g, 106,61 mmol, 12,92 mL, 1,18 eq) em THF (150 mL) foi adicionado LiHMDS (1 M, 142,08 mL, 1,58 eq) gota a gota sob atmosfera de N₂ a 0 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera de N₂ a 0 °C durante 3 h. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,3) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com solução de NH₄Cl aq. saturada (100 mL) lentamente e extraída com EtOAc (100 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado

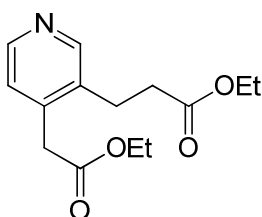
por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 0/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,3) para produzir etil 2-(3-bromo-4-piridil)acetato (15 g, 61,45 mmol, 68,2 % de rendimento) como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,73 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,21 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 244,0, 246,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: Etil (E)-3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-piridil]prop-2-enoato



[00396] Uma mistura de etil 2-(3-bromo-4-piridil)acetato (17 g, 69,65 mmol, 1 eq), etil prop-2-enoato (35 g, 349,60 mmol, 38,00 mL, 5,02 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (781,83 mg, 3,48 mmol, 0,05 eq), tri-*o*-tolilfosfina (2,12 g, 6,96 mmol, 0,1 eq) e Et_3N (109,05 g, 1,08 mol, 150 mL, 15,47 eq) foi agitada sob atmosfera de N_2 a 95 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 20/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30) para produzir etil (E)-3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-piridil]prop-2-enoato (5,7 g, 5,41 mmol, 7,77 % de rendimento, 25 % de pureza) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,79 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

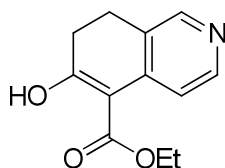
Etapla 3: Etil 3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-piridil]propanoato



[00397] Uma mistura de etil (E)-3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-

piridil]prop-2-enoato (9 g, 10,25 mmol, 1 eq) e Pd/C (1 g, 10 % de pureza) em EtOH (50 mL) e EtOAc (50 mL) foi agitada sob H₂ (2,11 kg/cm² (30 psi)) a 30 °C durante 12 h. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 20/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) para produzir etil 3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-piridil]propanoato (2,7 g, 10,04 mmol, 98,0 % de rendimento, 98,7 % de pureza) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 8,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,16 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 3,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,27-1,23 (m, 6 H); ES-LCMS *m/z* 266,2 [M+H]⁺.

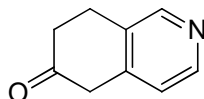
Etapa 4: Etil 6-hidróxi-7,8-di-hidroisoquinolina-5-carboxilato



[00398] Ao EtOH (20 mL) foi adicionado Na (1,15 g, 50,22 mmol, 1,19 mL, 5 eq) a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C até o Na ter desaparecido. A uma mistura de etil 3-[4-(2-etóxi-2-oxo-etil)-3-piridil]propanoato (2,7 g, 10,04 mmol, 1 eq) em EtOH (100 mL) foi adicionada a solução de NaOMe acima a 20 °C. A mistura foi agitada a 90 °C durante 1 h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi resfriada a 20 °C, vertida em HCl aquoso (30 mL, 2M), basificada com NaHCO₃ aquoso saturado até o pH = 8 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com DCM (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir etil 6-hidróxi-7,8-di-hidroisoquinolina-5-carboxilato (1,2 g, 5,47 mmol, 54,5 % de rendimento, 100,0 % de pureza) como um sólido branco, que foi usado na pró-

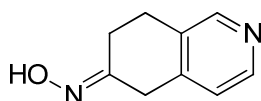
xima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,81 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,87-2,80 (m, 2 H), 2,66-2,58 (m, 2 H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 7,8-Di-hidro-5H-isoquinolin-6-ona



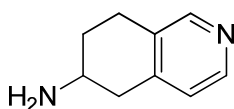
[00399] A uma solução de HCl (12 M, 15 mL, 32,89 eq) em H_2O (120 mL) foi adicionado etil 6-oxo-7,8-di-hidro-5H-isoquinolina-5-carboxilato (1,2 g, 5,47 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 120 °C durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 7,8-di-hidro-5H-isoquinolin-6-ona (1 g, 5,45 mmol, 99,5 % de rendimento, pureza N/A, HCl) como um sólido marrom, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,61 (s, 1 H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,21-8,16 (m, 3 H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,59 (t, $J = 8,4$ Hz, 3 H), 2,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H); ES-LCMS m/z 148,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: 7,8-Di-hidro-5H-isoquinolin-6-ona oxima



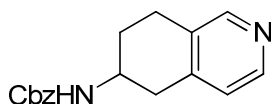
[00400] Uma mistura de 7,8-di-hidro-5H-isoquinolin-6-ona (1 g, 5,45 mmol, 1 eq, HCl), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (600 mg, 8,63 mmol, 1,59 eq) e KOAc (2,67 g, 27,23 mmol, 5 eq) em EtOH (50 mL) foi agitada a 20 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 7,8-di-hidro-5H-isoquinolin-6-ona oxima (4 g, cru) como um sólido esbranquiçado, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS m/z 163,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7: 5,6,7,8-Tetra-hidroisoquinolin-6-amina



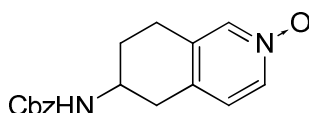
[00401] Uma mistura de 7,8-di-hidro-5*H*-isoquinolin-6-ona oxima (4 g, 24,66 mmol, 1 eq), Ni de Raney (500 mg) e NH₃/MeOH (7 M, 5 mL) em MeOH (100 mL) foi agitada sob H₂ (1,05 kg/cm² (15 psi)) a 45 °C durante 12 h. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-amina (3,5 g, cru) como um sólido esbranquiçado, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ES-LCMS *m/z* 147,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: Benzil N-(5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato



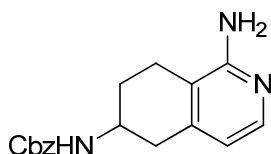
[00402] A uma solução de 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-amina (3,5 g, 23,62 mmol, 1 eq) e Na₂CO₃ (3 g, 28,30 mmol, 1,20 eq) em DCM (50 mL) e H₂O (50 mL) foi adicionado CbzCl (1,8 g, 10,55 mmol, 1,50 mL, 4,47e-1 eq) gota a gota a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 h. A mistura de reação foi extraída com DCM (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 20/1 a 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,10) para produzir benzil N-(5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato (700 mg, 2,27 mmol, 9,6 % de rendimento, 91,6 % de pureza) como uma goma incolor. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,35-7,25 (m, 5 H), 7,12 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 3,09 (dd, *J* = 5,2, 17,2 Hz, 1 H), 2,93-2,83 (m, 2 H), 2,69 (dd, *J* = 9,4, 17,2 Hz, 1 H), 2,17-2,04 (m, 1 H), 1,74 (dtd, *J* = 6,0, 10,4, 12,8 Hz, 1 H); ES-LCMS *m/z* 283,1 [M+H]⁺.

Etapa 9: Benzil N-(2-oxido-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-2-io-6-il)carbamato



[00403] A uma solução de benzil *N*-(5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato (700 mg, 2,27 mmol, 1 eq) em DCM (30 mL) foi adicionado *m*-CPBA (922,13 mg, 4,54 mmol, 85 % de pureza, 2 eq) a 20 °C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com Na₂S₂O₃ aquoso saturado (20 mL), basificada com NaHCO₃ aquoso saturado até o pH = 8 e extraída com DCM (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir benzil *N*-(2-oxido-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-2-io-6-il)carbamato (600 mg, 2,01 mmol, 88,6 % de rendimento, pureza N/A) como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,13 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,35-7,25 (m, 6 H), 5,08 (s, 2 H), 3,96-3,84 (m, 1 H), 3,12 (dd, *J* = 5,4, 17,6 Hz, 1 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,70 (dd, *J* = 8,8, 17,6 Hz, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,84-1,70 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 299,1 [M+H]⁺.

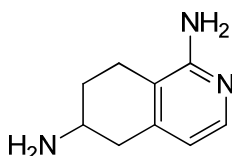
Etapa 10: Benzil *N*-(1-amino-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato



[00404] A uma mistura de benzil *N*-(2-oxido-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-2-io-6-il)carbamato (580 mg, 1,94 mmol, 1 eq) e NH₃·H₂O (2,73 g, 21,81 mmol, 3 mL, 28 % de pureza, 11,22 eq) em CHCl₃ (50 mL) foi adicionado TosCl (550 mg, 2,88 mmol, 1,48 eq). A mistura foi agitada a 20 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com H₂O (50 mL) e extraído com EtOAc (50 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um

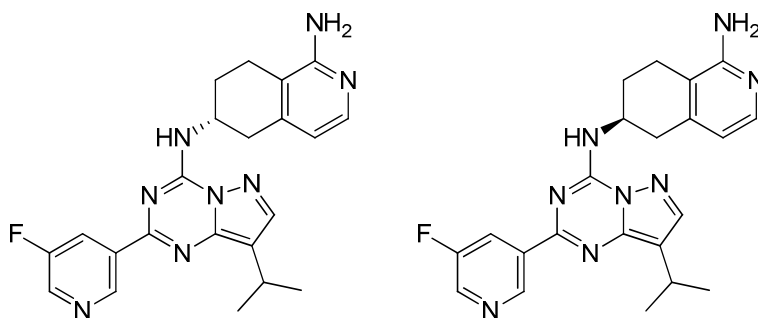
resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 10/1 a 0/1 e em seguida, EtOAc/MeOH = 1/0 a 3/1, TLC: EtOAc, R_f = 0,15) para produzir benzil *N*-(1-amino-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato (300 mg, 838,40 μ mol, 43,1 % de rendimento, 83,1 % de pureza) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,39-7,25 (m, 5 H), 6,39 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,88-3,71 (m, 1 H), 2,96-2,87 (m, 1 H), 2,63-2,53 (m, 2 H), 2,52-2,39 (m, 1 H), 2,14 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1 H), 1,80-1,67 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 11: 5,6,7,8-Tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina



[00405] Uma mistura de benzil *N*-(1-amino-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-6-il)carbamato (300 mg, 838,40 μ mol, 1 eq) e Pd/C (100 mg, 10 % de pureza) em MeOH (30 mL) foi agitada sob H_2 (1,05 kg/cm^2 (15 psi)) a 20 °C durante 12 h. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina (135 mg, cru) como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,08-2,98 (m, 1 H), 2,85 (dd, J = 4,2, 16,8 Hz, 1 H), 2,61-2,52 (m, 1 H), 2,50-2,42 (m, 2 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,60 (dtd, J = 6,0, 10,4, 12,8 Hz, 1H).

Etapa 12: (6*R*)-*N*6-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina (I-63a) e (6*S*)-*N*6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina (I-63b)

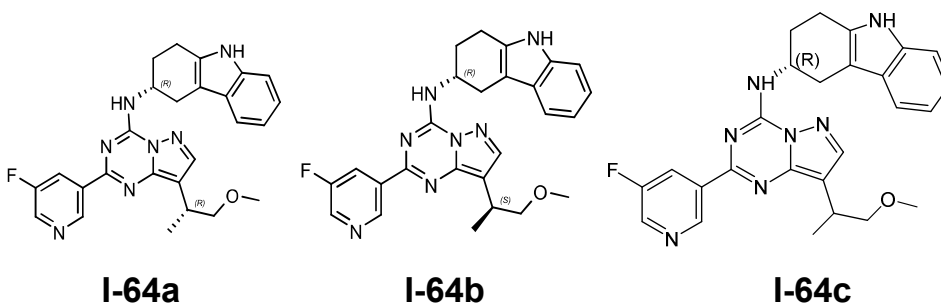


[00406] Uma mistura de 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina (135 mg, 827,11 μmol , 1 eq), 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (300 mg, 1,03 mmol, 1,24 eq) e DIEA (534,49 mg, 4,14 mmol, 720,34 μL , 5 eq) em *i*-PrOH (30 mL) foi agitada a 60 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 10/1 a 0/1 e em seguida EtOAc/MeOH = 95/5, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0,34). A fração desejada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (200 mg). 140 mg do composto desejado foram separados por SFC quiral (coluna: YMC CHIRAL Amylose-C(250 mm*30 mm, 10 μm ; fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /EtOH]; B %: 45 %-45 %) para produzir pico 1 e pico 2. Um dos picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 36 %-66 %, 10 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir um enantiômero (47,51 mg, 89,65 μmol , 10,8 % de rendimento, 99,6 % de pureza, 3HCl, SFC: R_t = 2,717, ee = 100 %, $[\delta]^{23,8}_{\text{D}}$ = -22,6 (DMSO, c = 0,053 g/100 mL)) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,75 (br s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,6, 9,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,94 (br s, 2 H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,78-4,76 (m, 1 H), 3,18 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,14-3,01 (m, 2 H), 2,68-2,57 (m, 2 H), 2,19 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,05-1,93 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6 H); ES-LCMS

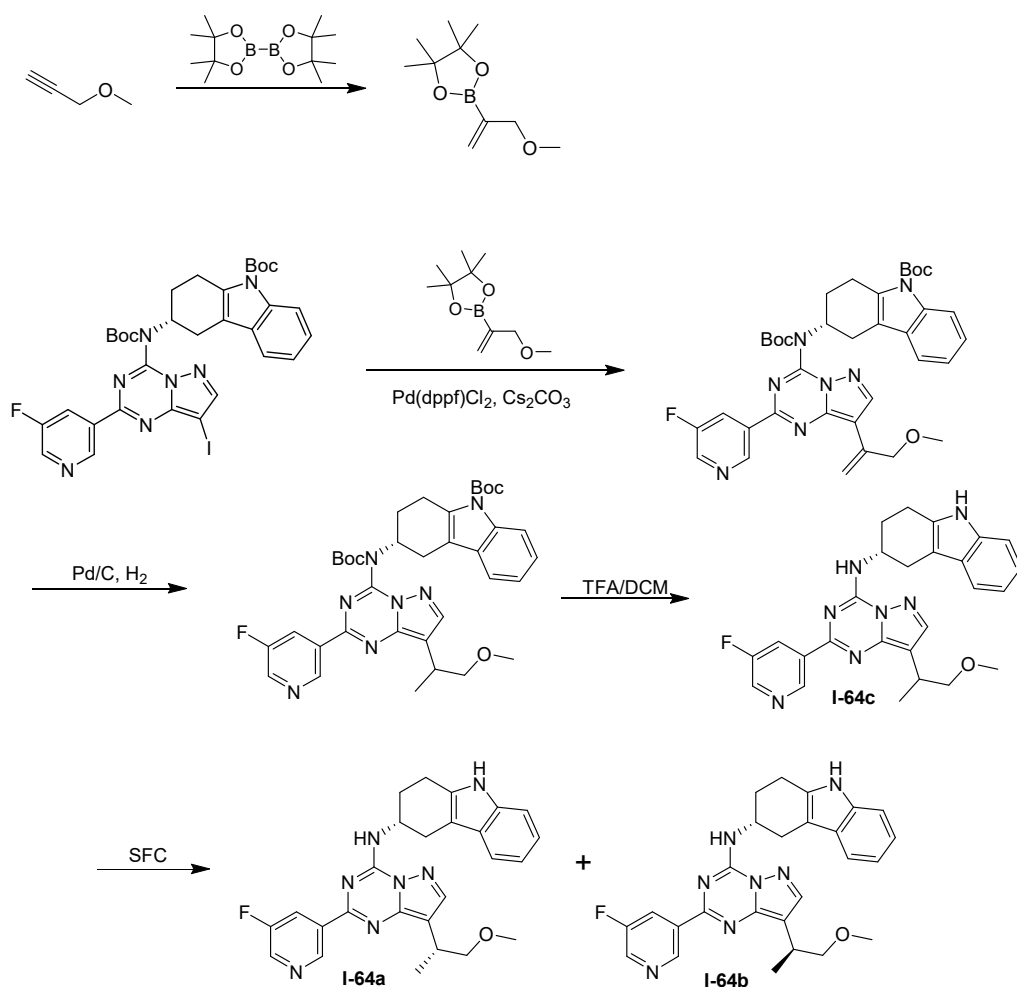
m/z 419,2 $[M+H]^+$. O outro dos picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μ m; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 32 %-62 %, 10 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir o outro enantiômero (53,69 mg, 101,71 μ mol, 12,3 % de rendimento, 100,0 % de pureza, 3HCl, SFC: R_t = 3,575, ee = 99,358 %, $[\alpha]^{23,9}_D = +52,5$ (DMSO, $c = 0,061$ g/100 mL)) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,63 (br s, 1 H), 9,38 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 9,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,85$ Hz, 1 H), 8,51-8,42 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,77 (br s, 1 H), 6,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 4,78-4,76 (m, 1 H), 3,19 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,15-3,01 (m, 2 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 2,07-1,92 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 419,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 66

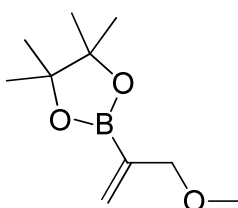
Síntese dos Compostos I-64a, I-64b e I-64c



Esquema Sintético:



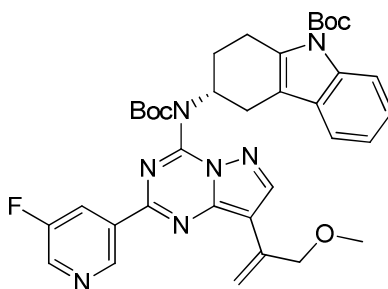
Etapa 1: **2-[1-(Metoximatil)vinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**



[00407] A uma mistura de 3-metoxiprop-1-ina (500 mg, 7,13 mmol, 588,24 μL , 1 eq) e CuCl (70,59 mg, 713,00 μmol , 0,1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,81 g, 7,13 mmol, 1 eq), $t\text{-BuONa}$ (102,78 mg, 1,07 mmol, 0,15 eq), $t\text{-Bu}_3\text{PBF}_4$ (173,10 mg, 855,60 μmol , 200,81 μL , 0,12 eq) em tolueno (10 mL) foi adicionado MeOH (456,92 mg, 14,26 mmol, 577,06 μL , 2 eq) gota a gota sob atmosfera de N_2 a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2 h a 20 °C. A mistura foi interrompida bruscamente

por MeOH (2 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etila = 100/1 a 10/1, R_f = 0,75) para produzir 2-[1-(metoximatil)vinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 863,35 µmol, 12,1 % de rendimento, 90 % de pureza) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,97-5,86 (m, 2 H), 4,04 (t, *J* = 1,8 Hz, 2 H), 3,41-3,32 (m, 3 H), 1,27 (s, 12 H); ES-LCMS *m/z* 199,2 [M+H]⁺.

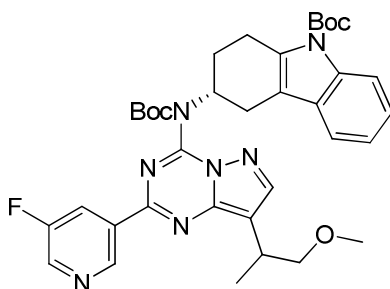
Etapa 2: *tert*-Butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[1-(metoximetil)vinil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato



[00408] A uma solução de *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (560 mg, 771,83 µmol, 1 eq) e 2-[1-(metoximatil)vinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (169,86 mg, 771,83 µmol, 1 eq) em 1,4-dioxano (10 mL) e H₂O (2 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (502,95 mg, 1,54 mmol, 2 eq) e Pd(dppf)Cl₂ (56,47 mg, 77,18 µmol, 0,1 eq). A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,56) para produzir *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[1-(metoximatil)vinil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (260 mg, 368,80 µmol, 47,7 % de rendimento, 95,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,19 (s, 4 H), 2,53-2,46 (m, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 1,67 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 670,3 [M+H]⁺.

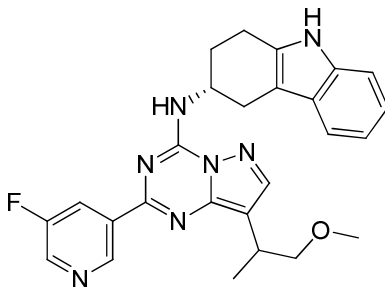
Etapas **3:** ***terc*-Butil (3*R*)-3-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-metóxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato**



[00409] A uma solução de *terc*-butil (3*R*)-3-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[1-(metoximatil)vinil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (220 mg, 312,06 μ mol, 1 eq) em THF (10 mL) foram adicionados Pd/C (200 mg, 10 % de pureza) e H₂ (2,11 kg/cm² (30 psi)). A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,35, 0,31) para produzir *terc*-butil (3*R*)-3-[*terc*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-metóxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (150 mg, 196,50 μ mol, 62,9 % de rendimento, 88,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26-7,14 (m, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 3,80-3,69 (m, 1 H), 3,65-3,60 (m, 1 H), 3,57-3,46 (m, 2 H), 3,43-3,39 (m, 1 H), 3,43-3,28 (m, 3 H), 3,28-3,04 (m, 3 H), 2,55-2,44 (m, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 1,67 (s, 9 H),

1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 4 H), 1,37 (s, 9 H); ES-LCMS m/z 672,4 $[M+H]^+$.

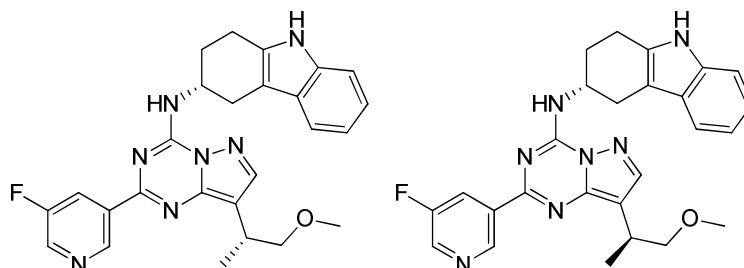
Etapa 4: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(2-metóxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina**



[00410] A uma solução de *tert*-butil (3*R*)-3-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-metóxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (140 mg, 183,40 μ mol, 1 eq) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (6,18 g, 54,19 mmol, 4,01 mL, 295,46 eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 h. À mistura foi adicionado água (30 mL) e extraída com DCM (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo para produzir um resíduo que foi purificado por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,50) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-metóxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (80 mg, 135,73 μ mol, 74,0 % de rendimento, 80,0 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,93-7,85 (m, 2 H), 7,52-7,43 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,14-7,10 (m, 1 H), 6,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 5,00-4,90 (s, 1 H), 3,81-3,69 (m, 2 H), 3,65-3,56 (m, 1 H), 3,40 (d, $J = 0,9$ Hz, 4 H), 3,03-2,91 (m, 3 H), 2,41-2,26 (m, 2 H), 1,43 (dd, $J = 1,7, 7,0$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: **(3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-[(1*R*)-2-metóxi-1-metil-etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-**

3-amina (I-64a) e (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[(1S)-2-metóxi-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (I-64b)

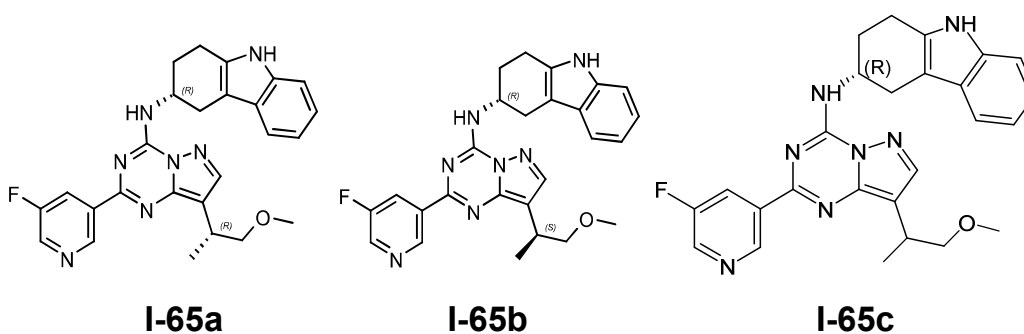


[00411] A uma solução de (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[1-(metoximatil)vinil]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (200 mg, 404,67 μmol , 1 eq) em EtOAc (15 mL) foram adicionados Pd/C (200 mg, 10 % de pureza) e H_2 (2,11 kg/cm² (30 psi)). A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. Ao resíduo foi adicionado água (30 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL), secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em vácuo para produzir um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 66 %-86 %,10 min), seguido por liofilização para produzir o produto, que foi separado por SFC (coluna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 40 %-40 %,min) para produzir Pico 1 e Pico 2. Um desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi dissolvido em MeCN (20 mL) e H_2O (40 mL) em seguida a liofilização produziu um enantiômero (19,7 mg, 41,78 μmol , 10,3 % de rendimento, 100,0 % de pureza, $R_t = 5,188$, ee = 99,76 %, $[\alpha]^{23,9}_D = +61,81$ (DMSO, c = 0,11 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 8,44 (td, $J = 2,3, 9,5$ Hz, 1 H), 7,96-7,87 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,20-7,09 (m, 2 H), 6,74

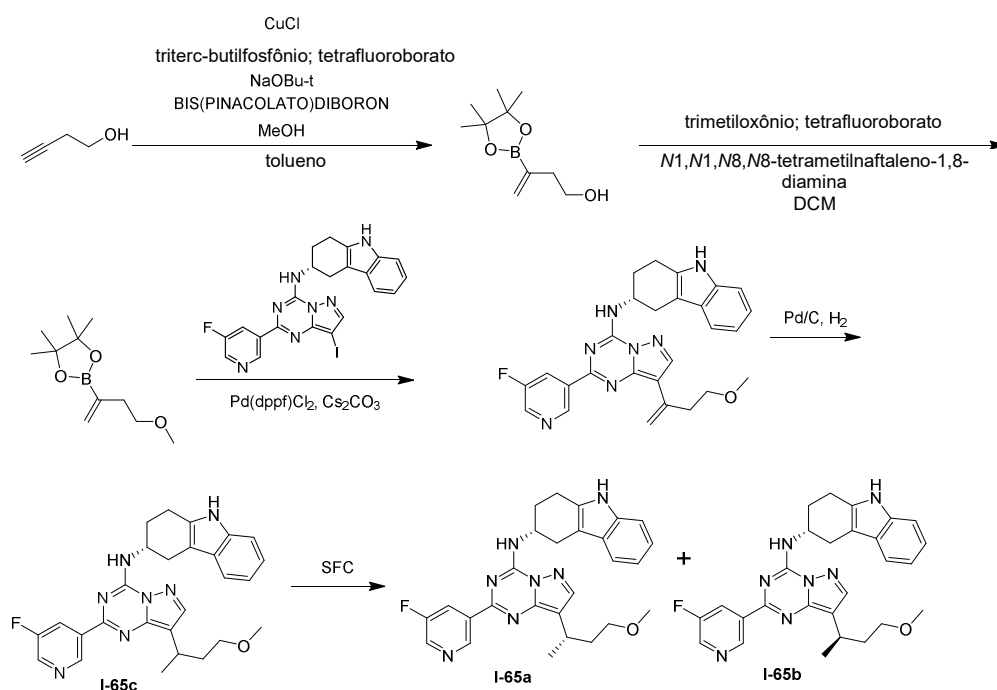
(d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,00-4,90 (m, 1 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,60 (dd, $J = 6,7, 9,4$ Hz, 1 H), 3,47-3,33 (m, 5 H), 3,05-2,91 (m, 3 H), 2,39-2,25 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 472,2 $[M+H]^+$. O outro desses picos foi concentrado para produzir um resíduo que foi dissolvido em MeCN (20 mL) e H₂O (40 mL) em seguida liofilização para produzir o outro enantiômero (18,2 mg, 38,60 μ mol, 9,5 % de rendimento, 100 % de pureza, $R_t = 5,706$ min, ee = 99,23 %, $[\alpha]^{23,9}_D = +37,89$ (DMSO, $c = 0,095$ g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 2 H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,21-7,09 (m, 2 H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,00-4,90 (m, 1 H), 3,74 (dd, $J = 6,3, 9,0$ Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J = 6,7, 9,0$ Hz, 1 H), 3,46-3,33 (m, 5 H), 3,09-2,90 (m, 3 H), 2,42-2,27 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 67

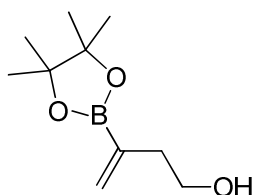
Síntese dos Compostos I-65a, I-65b e I-65c



Esquema Sintético:



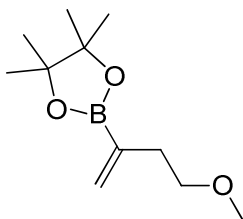
Etapa 1: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol



[00412] A uma solução de but-3-en-1-ol (3 g, 42,80 mmol, 3,24 mL, 1 eq) em tolueno (40 mL) foram adicionados CuCl (423,74 mg, 4,28 mmol, 0,1 eq), $t\text{-BuONa}$ (617,02 mg, 6,42 mmol, 0,15 eq) e bis(pinacolato)diboro (11,96 g, 47,08 mmol, 1,1 eq). A mistura foi degaseificada e purgada com N_2 por três vezes, em seguida, tritert-butyldifluoroborato (1,49 g, 5,14 mmol, 0,12 eq) foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi degaseificada e purgada com N_2 por três vezes. Em seguida, à mistura foi adicionado MeOH (2,74 g, 85,60 mmol, 3,46 mL, 2 eq) gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ sob atmosfera de N_2 . A mistura completa foi agitada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1h. A reação foi interrompida bruscamente com MeOH (10 mL), filtrada através de uma almofada de celite e lavada com DCM (10 mL x 2). O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de $\text{PE/EtOAc} = 10/1$ a $5/1$, $\text{TLC: PE/EtOAc} = 1/1$, $R_f = 0,50$)

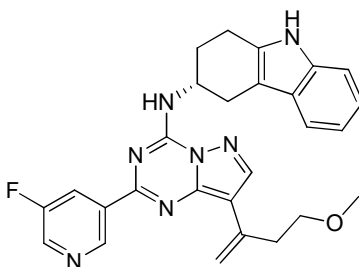
para produzir 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol (1,6 g, 8,08 mmol, 18,9 % de rendimento) como um óleo branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,91 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 1,28 (s, 12 H); ES-LCMS m/z 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 2-(3-Metóxi-1-metileno-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



[00413] A uma solução de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol (1,6 g, 8,08 mmol, 1 eq) em DCM (20 mL) foi adicionado trimetiloxônio; tetrafluoroborato (1,43 g, 9,69 mmol, 1,2 eq) e *N1,N1,N8,N8*-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (2,08 g, 9,69 mmol, 1,2 eq). A mistura foi agitada a 20 °C durante 12h. A mistura foi filtrada, e a massa filtrada foi lavada com DCM (10 mL x 2). O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 10/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) para produzir 2-(3-metóxi-1-metileno-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (970 mg, 3,98 mmol, 49,3 % de rendimento, 87,0 % de pureza) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,84 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,47 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,33 (d, J = 1,2 Hz, 3 H), 2,44 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 1,27 (s, 12 H); ES-LCMS m/z 213,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

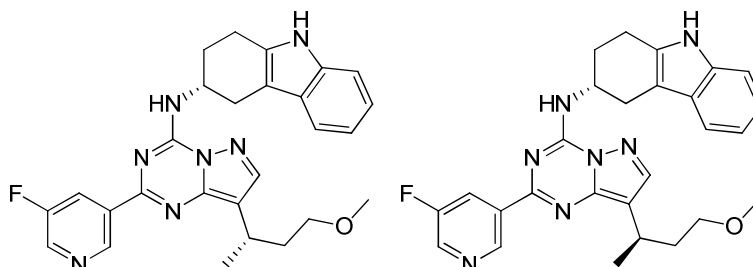
Etapa 3: (3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-(3-metóxi-1-metileno-propil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina



[00414] A uma solução de 2-(3-metóxi-1-metileno-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (350 mg, 1,44 mmol, 1,10 eq), (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-iodo-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (800 mg, 1,31 mmol, 1 eq) e Cs₂CO₃ (853,44 mg, 2,62 mmol, 2 eq) em 1,4-dioxano (9 mL) e H₂O (3 mL) foi adicionado Pd(dppf)Cl₂ (95,83 mg, 130,97 μmol, 0,1 eq). A mistura foi desgaseificada e purgada com N₂ por três vezes, em seguida, agitada a 110 °C durante 30 min sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi combinada com outra batelada na página ES10655-104. À mistura foi adicionado água (20 mL) e extraída com EtOAc (30 mL x 3), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 20/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,60) para produzir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(3-metóxi-1-metileno-propil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (430 mg, 835,03 μmol, 63,8 % de rendimento, 93,9 % de pureza) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,45 (d, *J* = 1,5, 9,5 Hz, 1 H), 8,15-8,04 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,01-5,89 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 3,73-3,63 (m, 2 H), 3,43-3,36 (m, 4 H), 3,04-2,95 (m, 5 H), 2,42-2,33 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 484,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: (3*R*)-*N*-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-[(1*S*)-3-metóxi-1-metil-propil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-65a) e (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-[(1*R*)-3-

metóxi-1-metil-propil]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-65b)

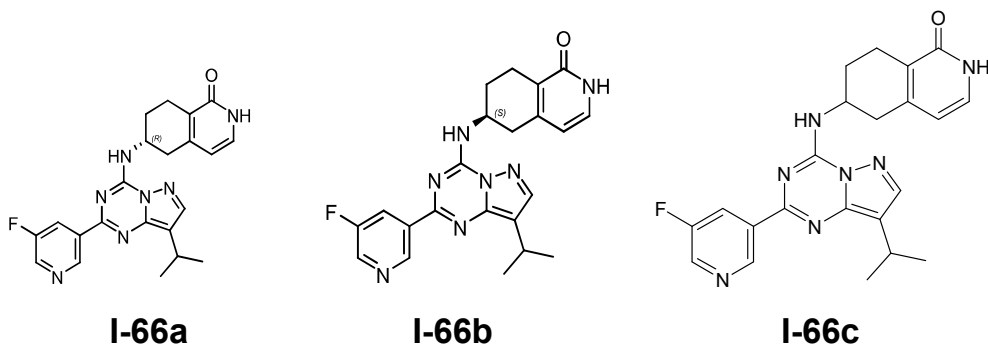


[00415] A uma solução de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(3-metóxi-1-metileno-propil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-amina (430 mg, 835,03 μmol , 1 eq) em EtOH (5 mL) e EtOAc (5 mL) foi adicionado Pd/C (400 mg, 10 % de pureza) sob atmosfera de N_2 , e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 (2,11 kg/cm² (30 psi)). A mistura foi agitada a 20 °C durante 1 h. A mistura foi filtrada, e a massa filtrada foi lavada com EtOAc (15 mL x 3), em seguida, o filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 20/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) para produzir o produto que foi separado por SFC (condição básica; coluna: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvel: [0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B %: 40 % - 40 %) para produzir pico 1 e pico 2. Um desses picos foi concentrado e em seguida a liofilização produziu um enantiômero (72,33 mg, 144,57 μmol , 17,3 % de rendimento, 97,1 % de pureza, R_t = 6,493, ee = 100,0 %, $[\alpha]^{19,5}_D$ = + 22,64 (MeOH, c = 0,106 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,48 (td, J = 2,0, 9,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,98-6,93 (m, 1 H), 4,85- 4,81 (m, 1 H), 3,43-3,34 (m, 2 H), 3,30-3,23 (m, 5 H), 3,07-2,88 (m, 3 H), 2,41-2,34 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,96 (d, J = 6,7, 13,5 Hz, 1 H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 486,2. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida e em seguida a liofilização produziu um outro

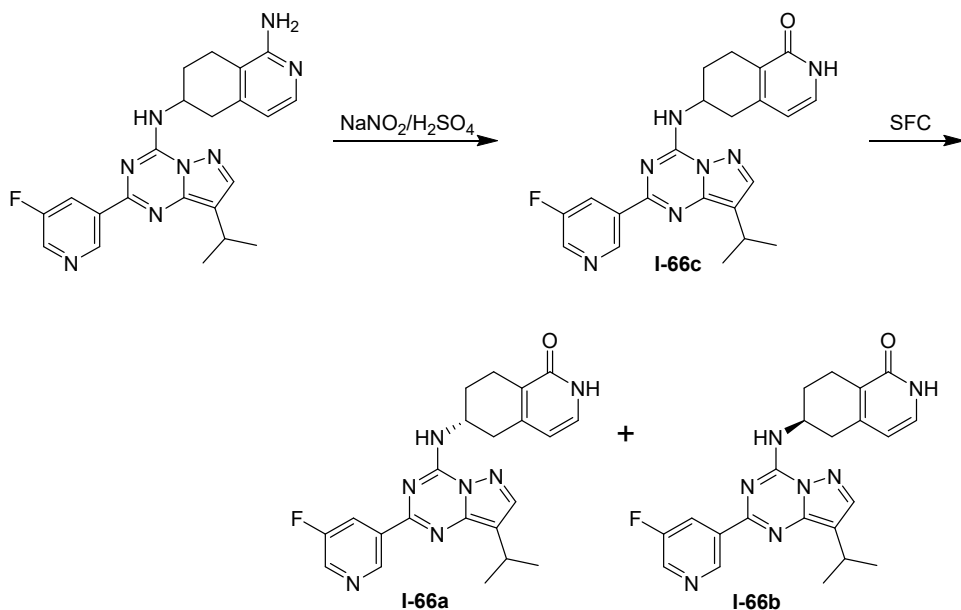
enantiômero (79,71 mg, 157,09 μmol , 18,8 % de rendimento, 95,7 % de pureza, $R_t = 6,912$, $ee = 96,96$ %, $[\alpha]^{19,6}_D = + 18,00$ (MeOH, $c = 0,100$ g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 8,52 (s, 2 H), 7,98 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 3,43-3,36 (m, 2 H), 3,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 5 H), 3,07-2,91 (m, 3 H), 2,39 (s, 1 H), 2,36-2,35 (m, 1 H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 2,02-1,96 (m, 1 H), 1,43-1,40 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 486,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 68

Síntese dos Compostos I-66a, I-66b e I-66c

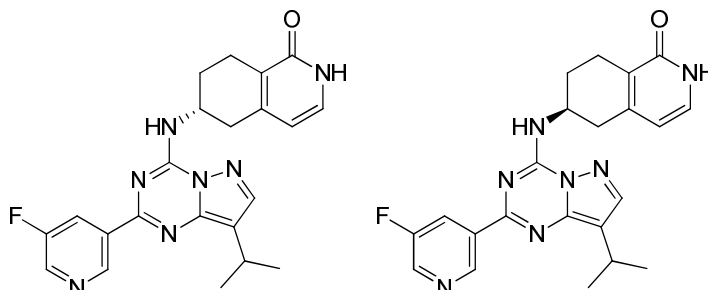


Esquema Sintético:



Etapa 1: (6*R*)-6-[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-2*H*-isoquinolin-1-ona

(I-66a) e (6S)-6-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (I-66b)

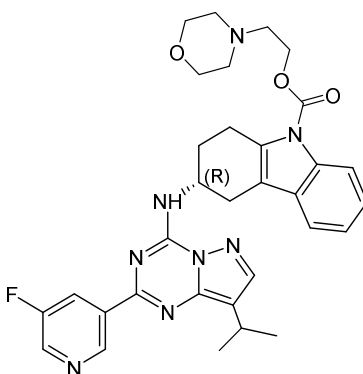


[00416] À H₂O (2 mL) foi adicionado H₂SO₄ (11,04 g, 112,56 mmol, 6,00 mL, 785,07 eq). N6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina-1,6-diamina (60 mg, 143,38 µmol, 1 eq) foi adicionado. A solução foi resfriada a 0 °C e Na-NO₂ (9,89 mg, 143,38 µmol, 1 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0 °C durante 0,5 h, e em seguida a 75 °C durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com H₂O (20 mL) e basificada com NaOH aquoso (15 %) até o pH = 8 e extraída com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por SFC quiral (coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvel: [0,1 % de NH₃·H₂O/IPA]; B %: 35 %-35 %) para produzir pico 1 e pico 2. Um desses picos foi concentrado para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 µm; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 49 %-69 %, 10 min). A fração desejada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL), basificada com Na₂CO₃ aquoso saturado até o pH = 9 e extraída com EtOAc (50 mL x 5). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para produzir um enantiômero (22,78 mg, 35,14 % de rendimento, 100 % de pureza, SFC: R_t = 5,546, ee = 100,000 %, [α]^{20,8}_D = - 27,6 (DMSO, c = 0,058 g/100 mL)) como um

sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,29 (br s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,70-4,60 (m, 1 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 1 H), 2,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,93-1,80 (m, 1 H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O outro desses picos foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; fase móvel: [água (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 49 %-69 %, 10 min). A fração desejada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL), basicado com Na_2CO_3 aquoso saturado até o pH = 9 e extraído com EtOAc (50 mL x 5). A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para produzir o outro enantiômero (21,73 mg, SFC: $R_t = 5,863$, ee = 100,000 %, $[\alpha]^{21,0}_D = +21,9$ (DMSO, $c = 0,064$ g/100 mL)) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,29 (br s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,70-4,60 (m, 1 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 1 H), 2,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,12-2,04 (m, 1 H), 1,94-1,81 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H); ES-LCMS m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

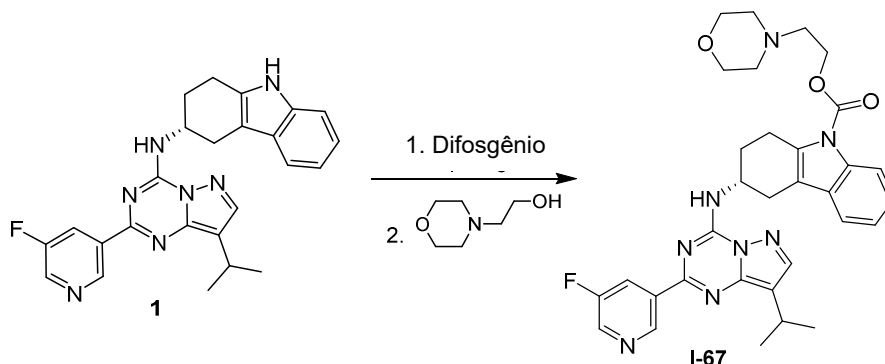
Exemplo 69

Síntese do Composto I-67

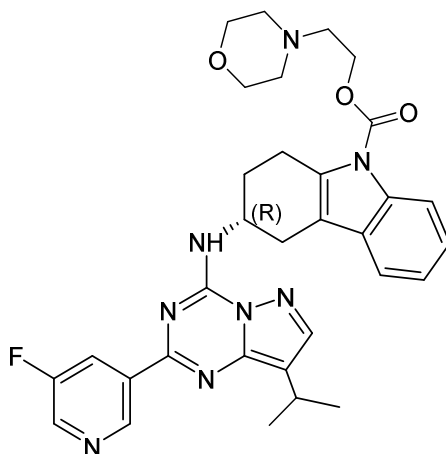


I-67

Esquema Sintético:



Etapa 1: 2-Morfolinoetil (3R)-3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato



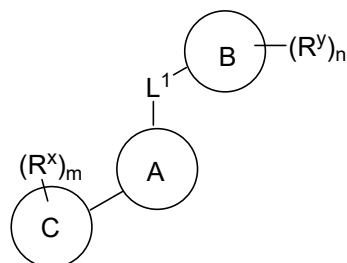
[00417] A uma solução de (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-amina (784,00 mg, 1,78 mmol, 1 eq) em THF (3 mL) foi adicionado NaH (106,54 mg, 2,66 mmol, 60 % de pureza, 1,5 eq). A mistura foi agitada a 0 °C durante 0,5 h. Em seguida, triclorometil carbonocloridato (1,05 g, 5,33 mmol, 642,62 µL, 3 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25 °C durante 12 h. À mistura foi adicionado 2-morfolinoetanol (465,86 mg, 3,55 mmol, 435,39 µL, 2 eq). A mistura foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com H₂O (30 mL) e extraída com EtOAc (30 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em

Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash (de PE/EtOAc = 100/1 a 0/1). A fração desejada foi concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Agela DuraShell C18 250*25 mm*10 um; fase móvel: [água (0,04 % de NH₃·H₂O+NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B %: 72 %-100 %,10 min). A fração desejada foi liofilizada para produzir 2-morfolinoetil (3*R*)-3-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-carboxilato (29,21 mg, 48,06 μmol, 38,2 % de rendimento, 98,5 % de pureza, [δ]^{19,6}_D = -10,0 (MeOH, c = 0,020 g/100 mL), [δ]^{20,2}_D = -9,1 (DMSO, c = 0,022 g/100 mL)) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,63-8,47 (m, 2 H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,33-7,20 (m, 2 H), 4,90-4,88 (m, 1 H), 4,66-4,52 (m, 2 H), 3,72 (t, *J* = 4,3 Hz, 4 H), 3,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 4 H), 3,01-2,82 (m, 3 H), 2,63 (s, 4 H), 2,42 (s, 1 H), 2,27 (s, 1 H), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 599,4 [M+H]⁺.

[00418] Embora tenhamos descrito uma série de modalidades desta invenção, é evidente que nossos exemplos básicos podem ser alterados para fornecer outras modalidades que utilizam os compostos e métodos desta invenção. Portanto, será apreciado que o escopo desta invenção deve ser definido pelas reivindicações anexas e não pelas modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

REIVINDICAÇÕES

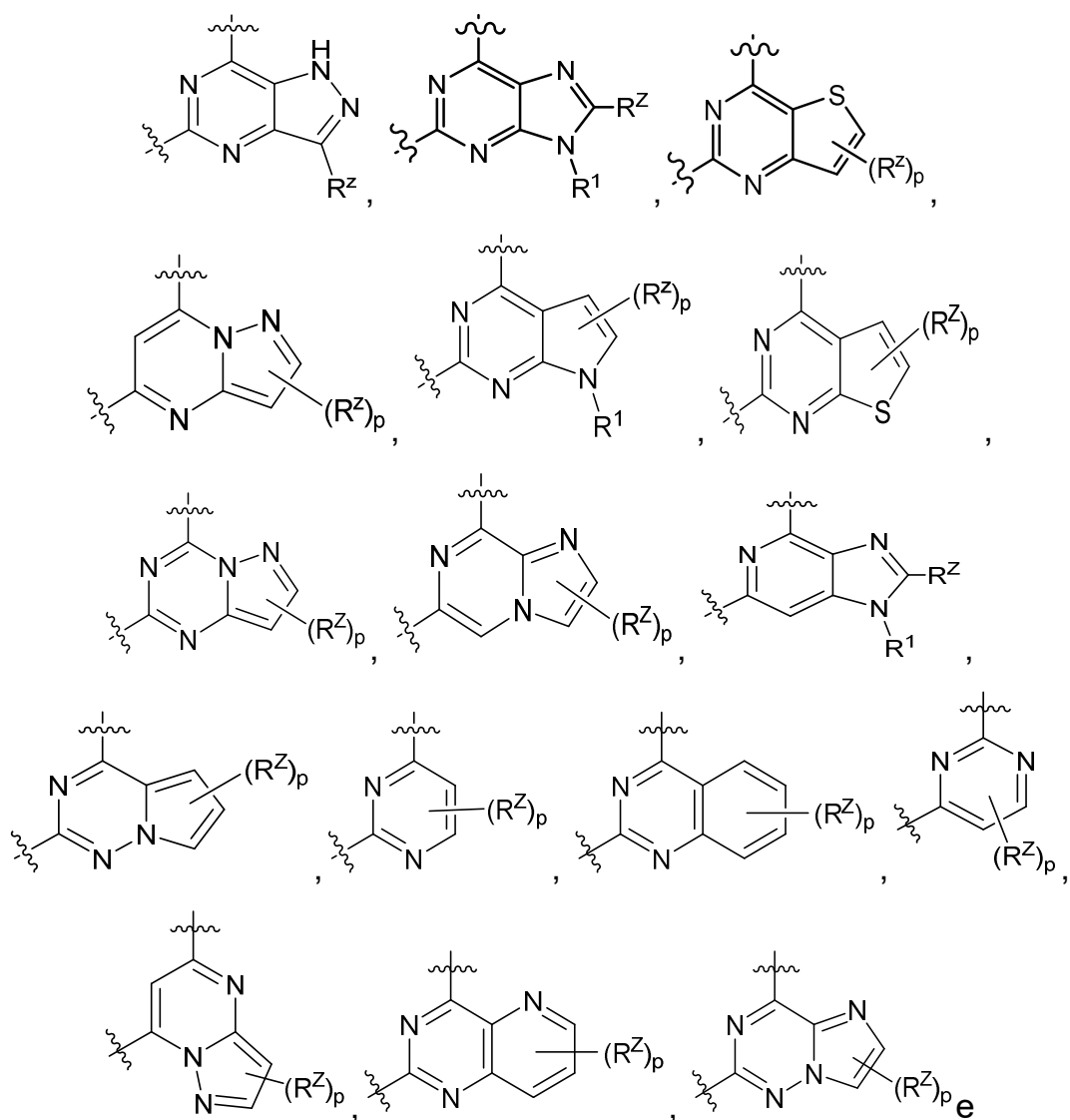
1. Composto de fórmula I:

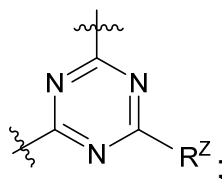


I,

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

Anel A é selecionado a partir de:





cada p é independentemente 0, 1, ou 2, como a valência permitirá;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir de R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -C(O)N(R)₂, ou -SO₂RN(R)₂;

cada R é independentemente hidrogênio, deutério, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C₁₋₆ alifático, um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3-8 membros, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros tendo 1-2 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroaromático bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou dois R no mesmo nitrogênio são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel de 4-7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático tendo 1-2 heteroátomos além do nitrogênio independentemente selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

cada um ou R^x , R^y e R^z é independentemente selecionado a partir de R, halogênio, ciano, nitro, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, ou -SO₂R, ou:

dois R^z em átomos adjacentes são empregados juntamente com seus átomos intervenientes para formar um anel aromático, parci-

almente insaturado ou saturado de 3-7 membros tendo 0-2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

dois R^x no mesmo carbono são empregados juntamente para formar $=O$ ou $=S$; ou:

dois R^y no mesmo carbono são empregados juntamente para formar $=O$ ou $=S$;

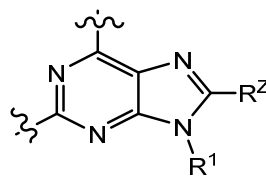
cada um dentre m e n é independentemente 1, 2, 3, 4 ou 5;

Anel B está ausente ou é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-8 membros; fenila, um anel carbocíclico bicíclico parcialmente insaturado ou aromático de 7-10 membros, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroarila ou bicíclico parcialmente insaturado de 8-10 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel tricíclico aromático ou parcialmente insaturado de 12-15 membros tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

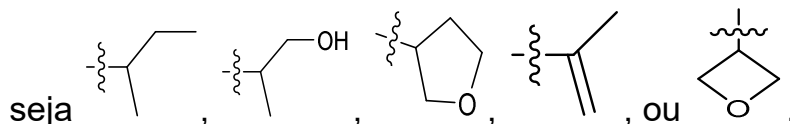
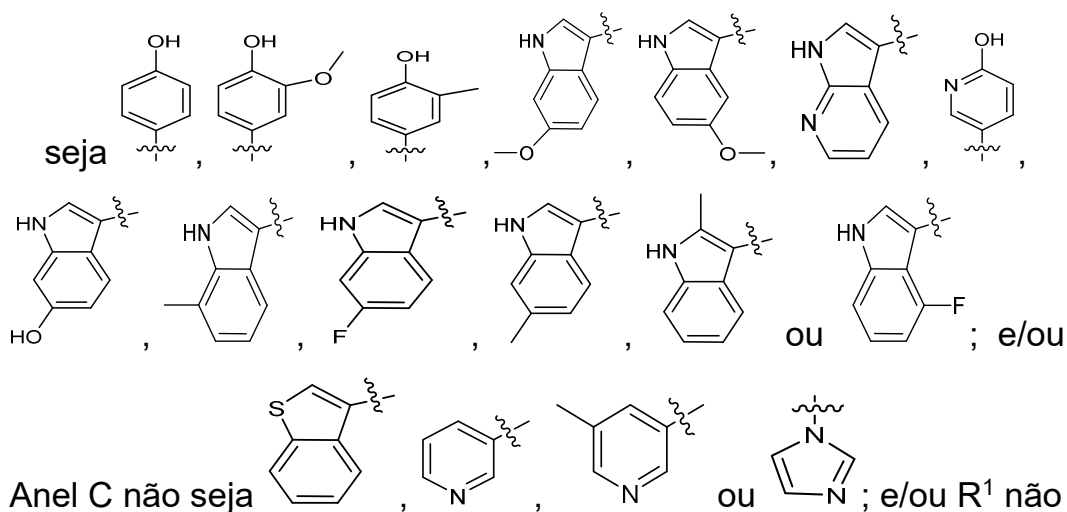
Anel C é fenila, um anel heteroarila ou de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel heteroarila ou de 8-10 membros bicíclico parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L^1 é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto bivalente reta ou ramificada com membros C_{1-6} opcionalmente substituída em que uma unidade de metileno de L^1 é opcionalmente substituída por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, ou $-SO_2N(R)-S$; e

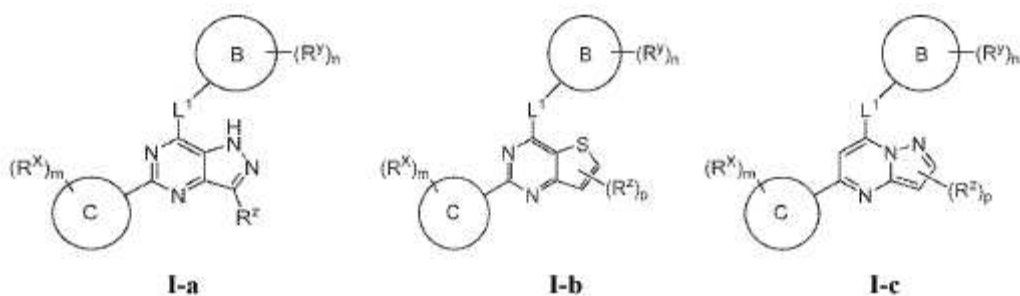
-Cy- é um anel monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado ou aromático de 3-8 membros tendo 0-2 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um anel bivalente saturado, parcialmente insaturado ou bicíclico aromático de 8-10 membros tendo 0-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

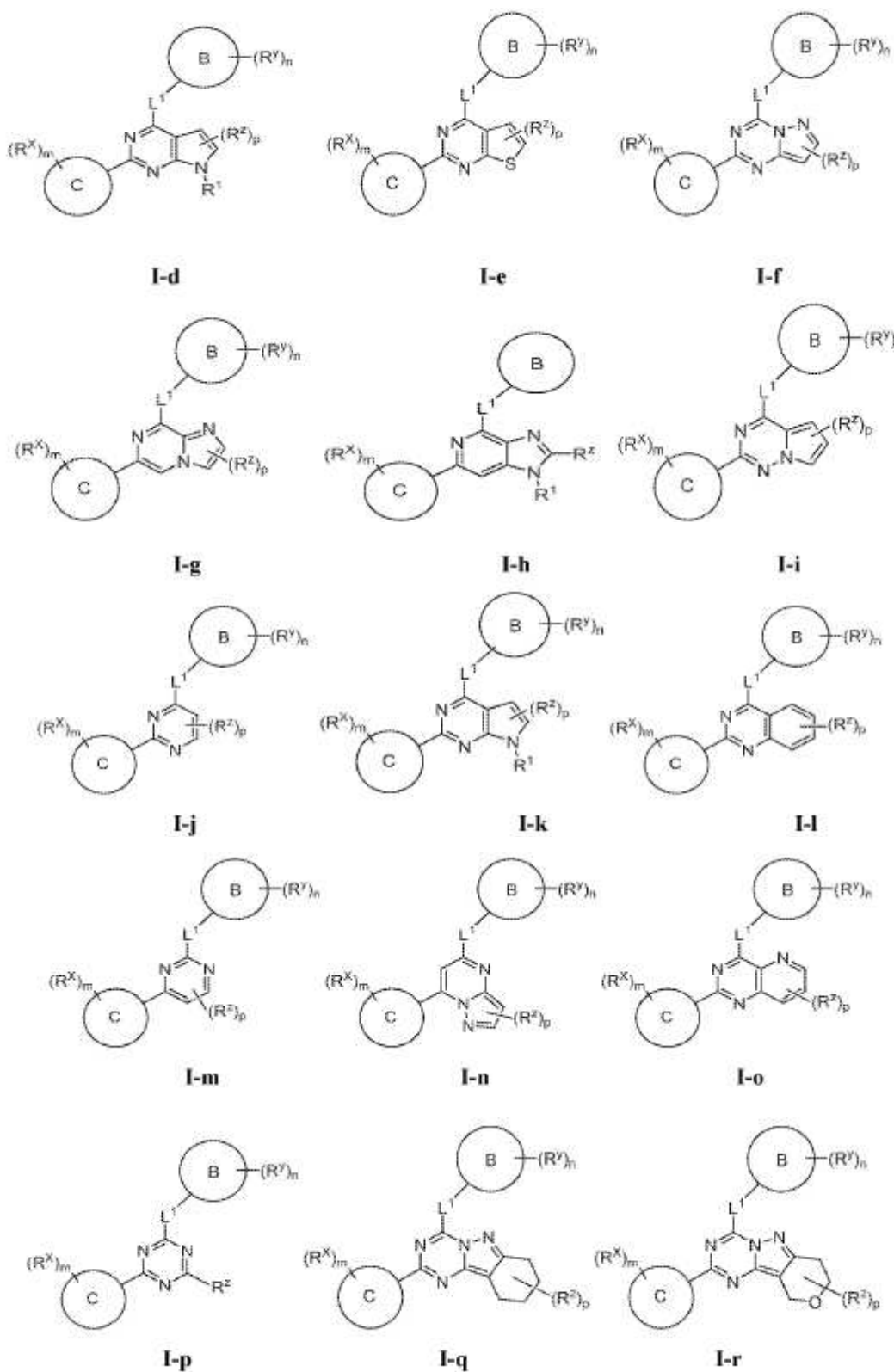


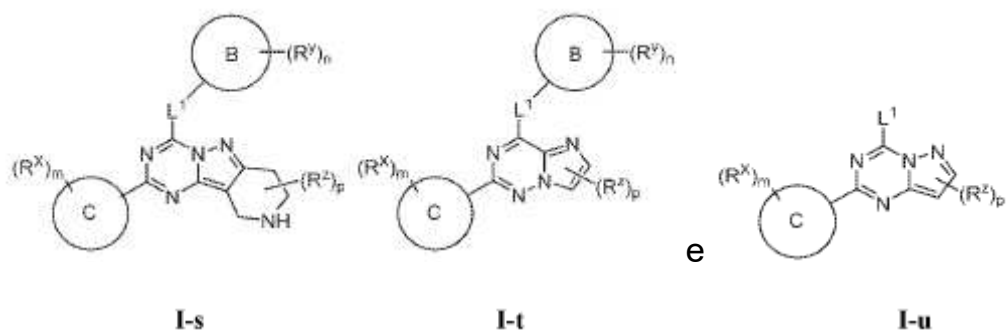
com a condição que quando o Anel A for , Anel B não



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t e I-u:

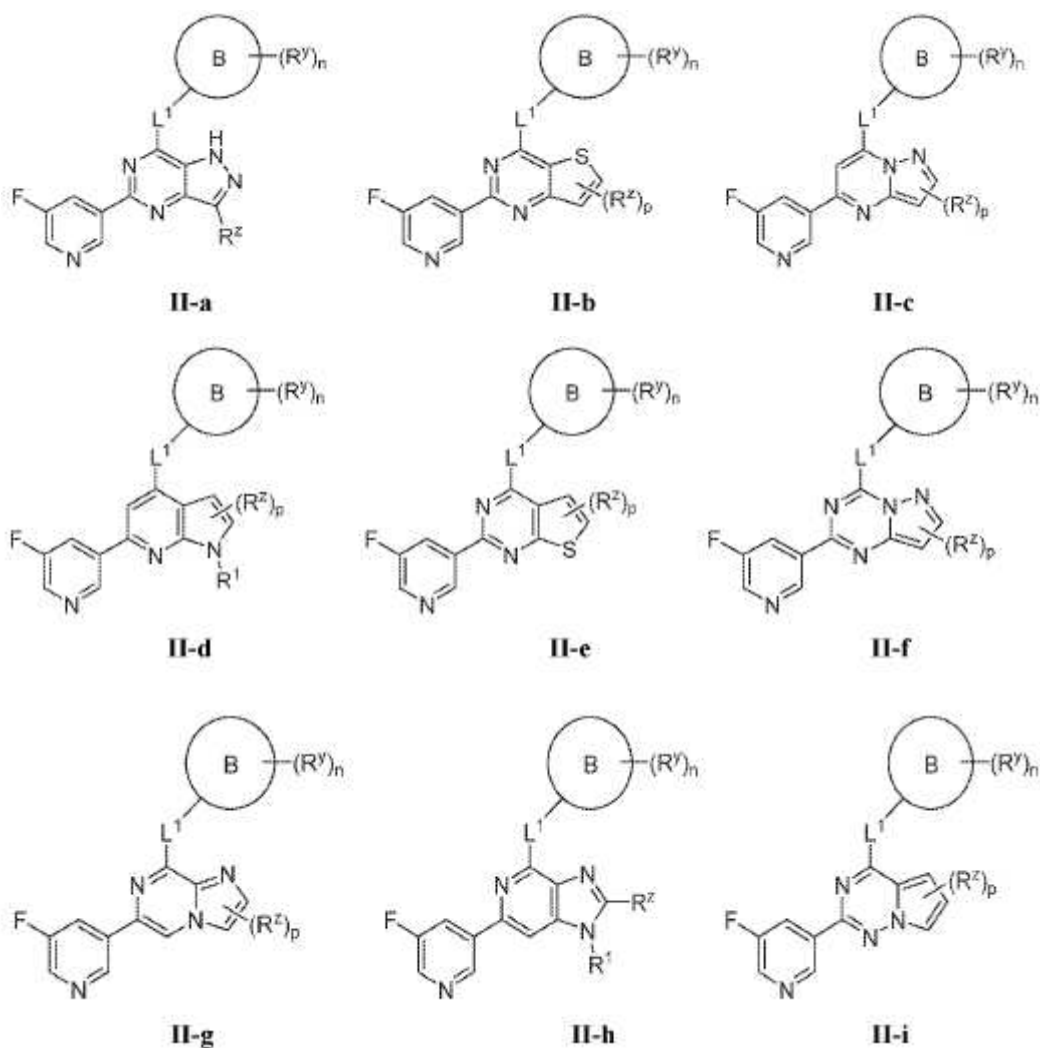


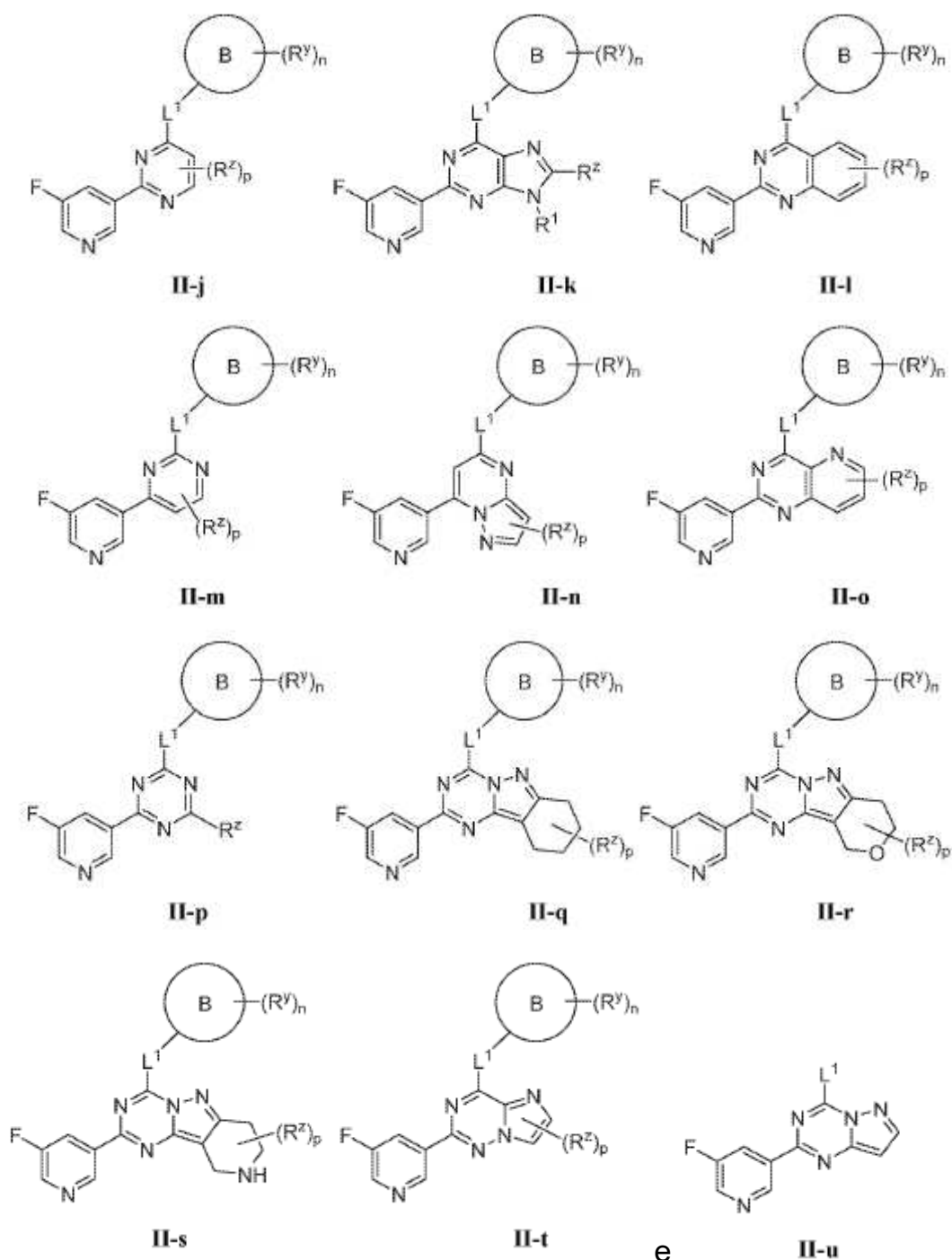




ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

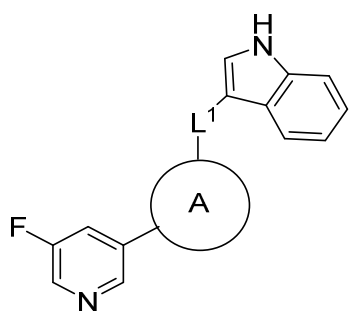
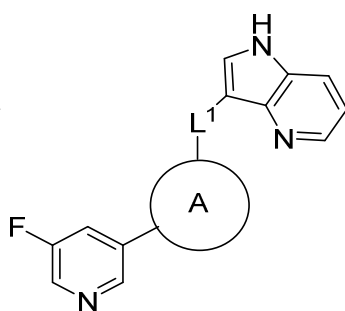
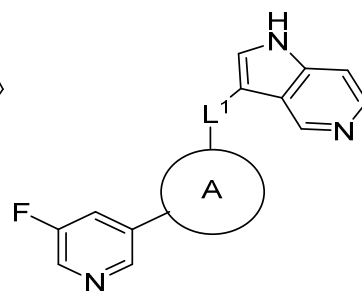
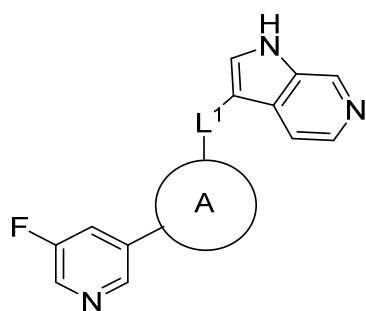
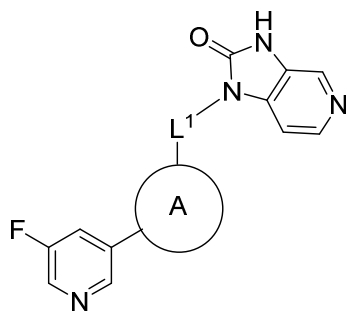
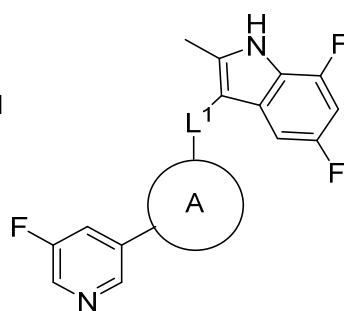
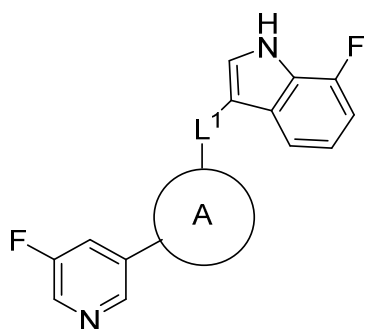
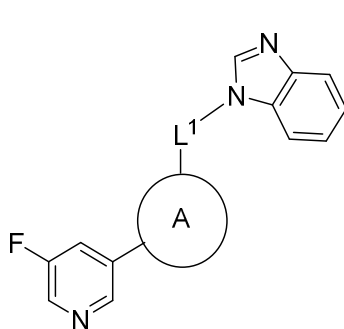
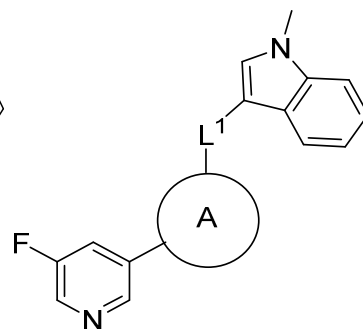
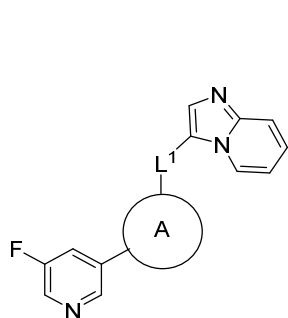
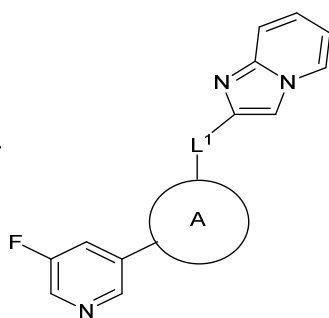
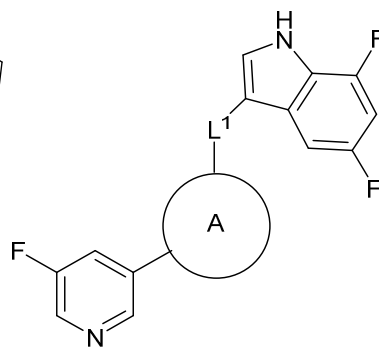
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o**, **II-p**, **II-q**, **II-r**, **II-s**, **II-t** e **II-u**:

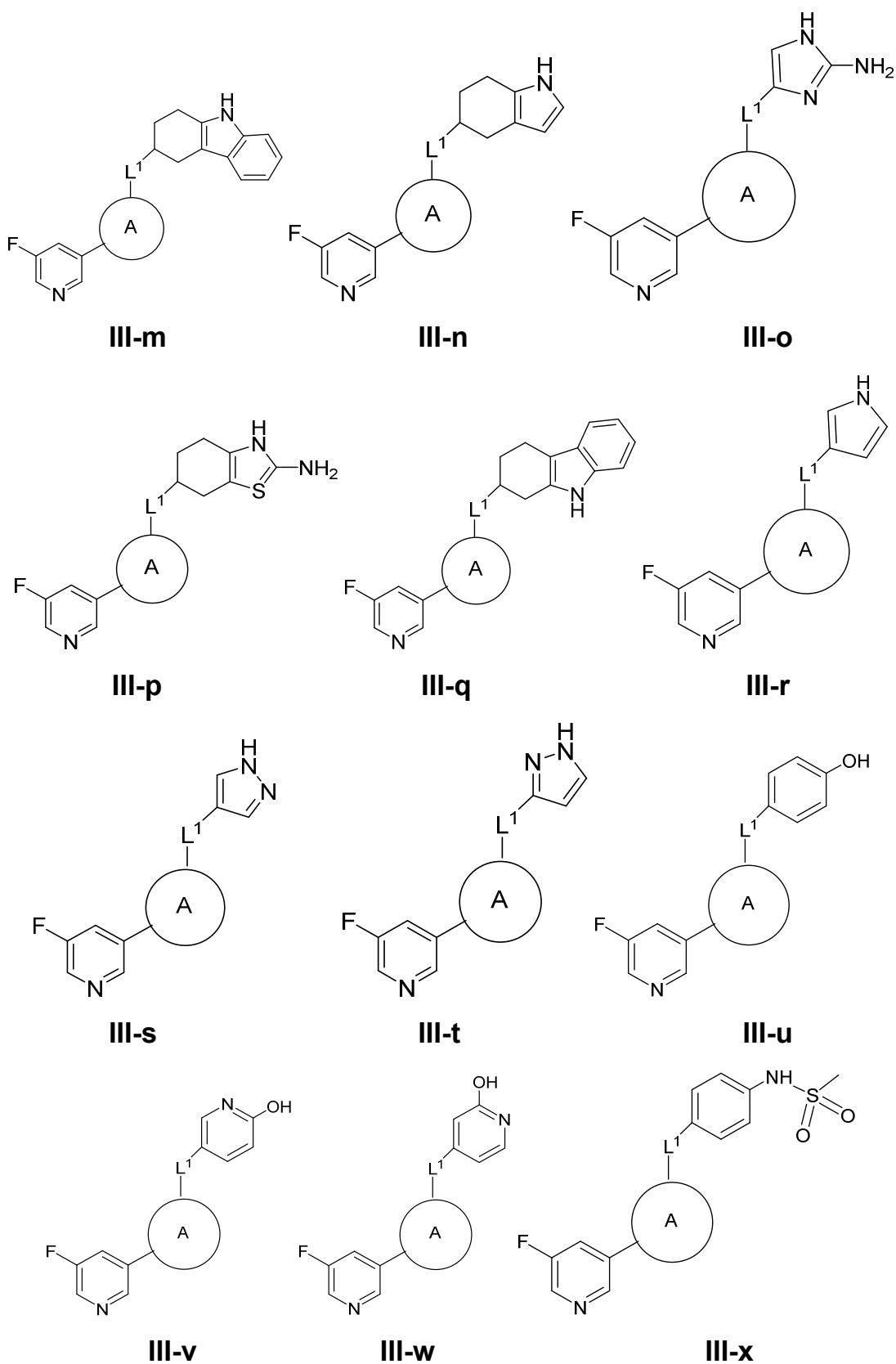


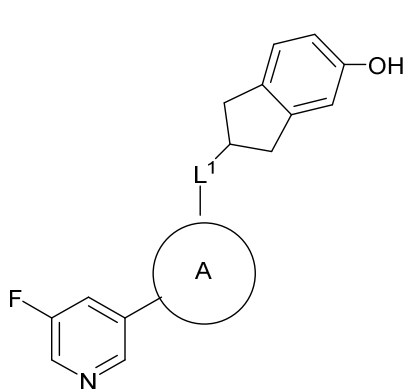
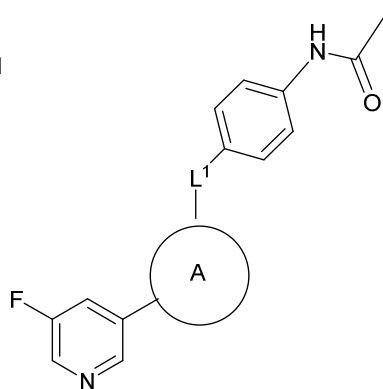
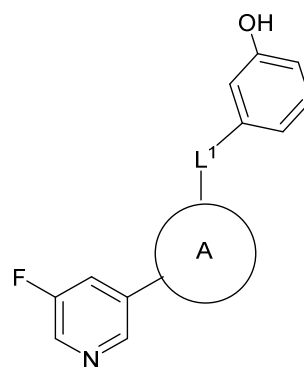
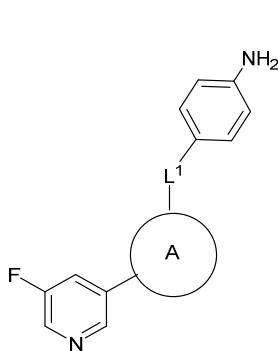
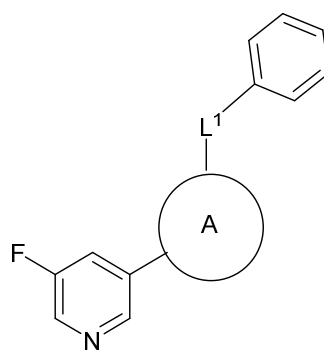
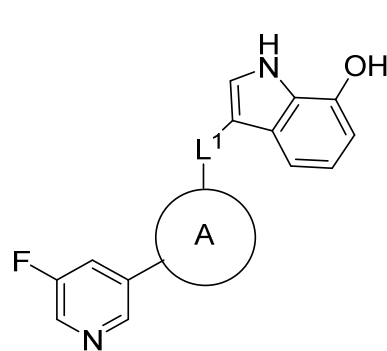
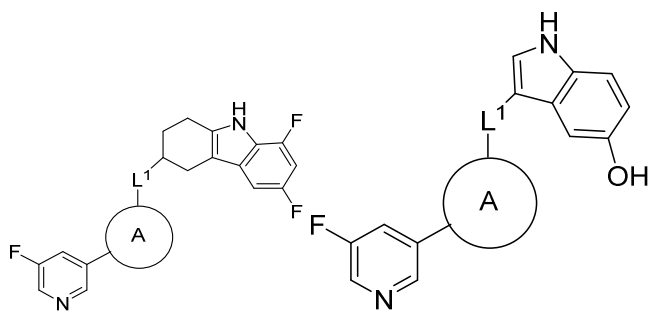
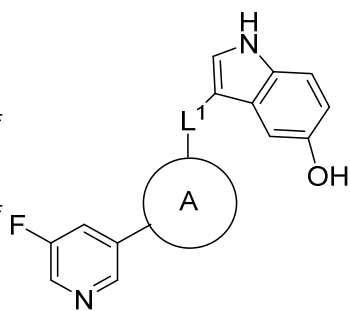
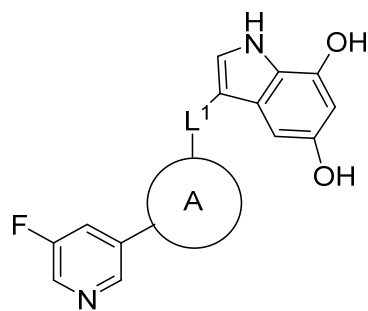
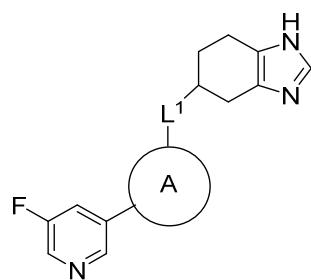
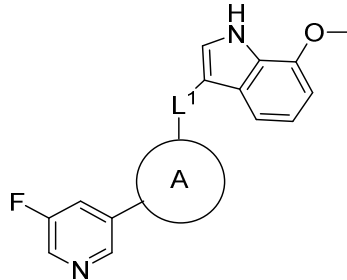
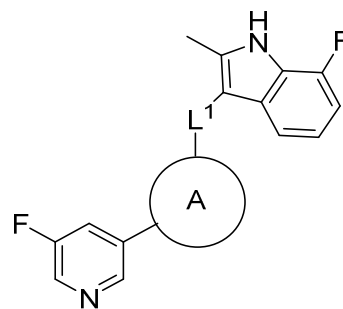


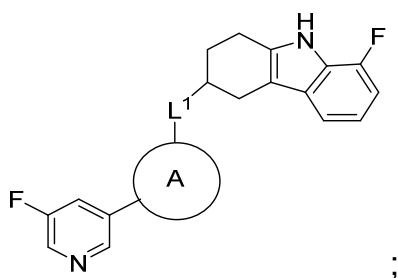
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III-u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-i**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** e **III-kk**:

**III-a****III-b****III-c****III-d****III-e****III-f****III-g****III-h****III-i****III-j****III-k****III-l**

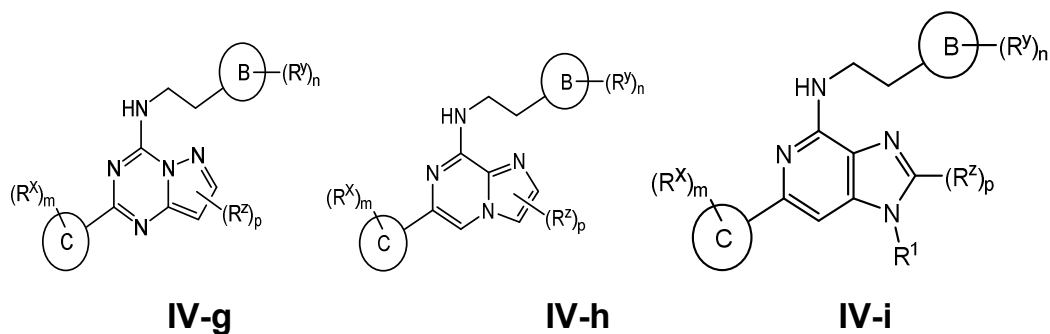
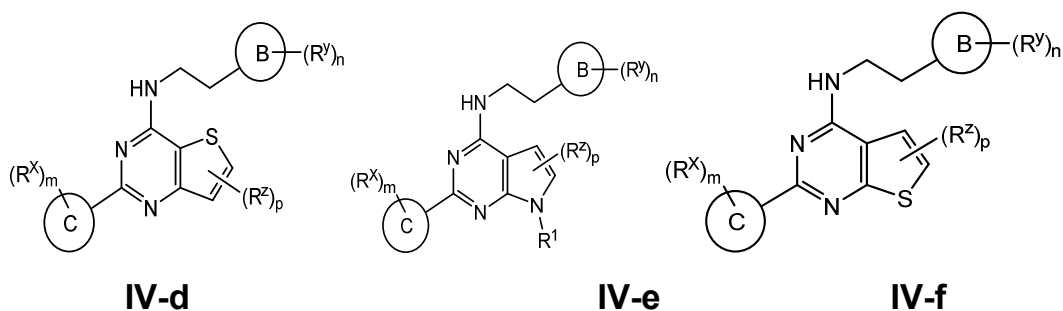
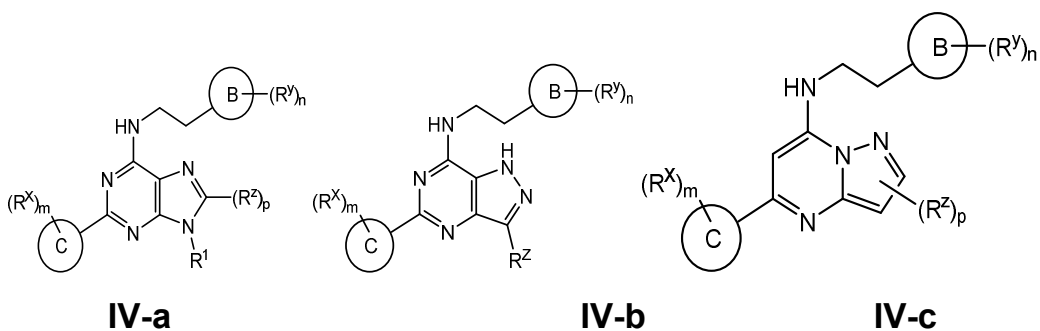


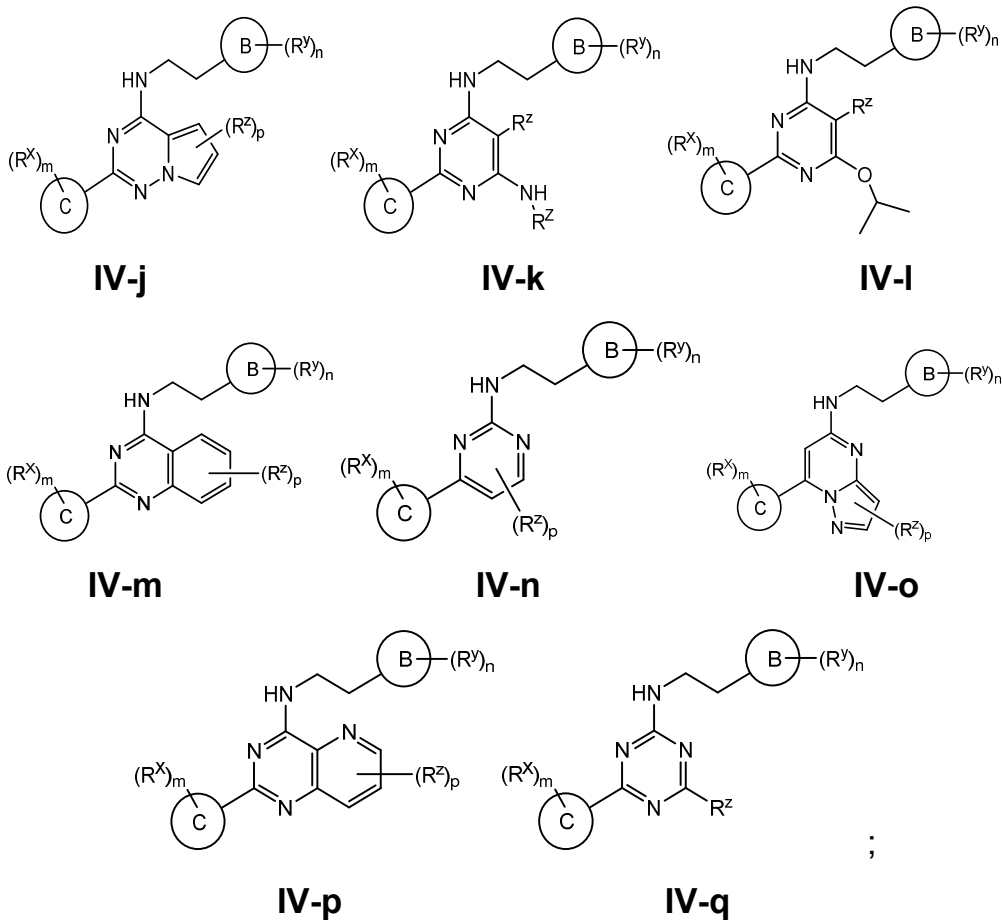
**III-y****III-z****III-aa****III-bb****III-cc****III-dd****III-ee****III-ff****III-gg****III-hh****III-ii****III-jj**

**III-kk**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

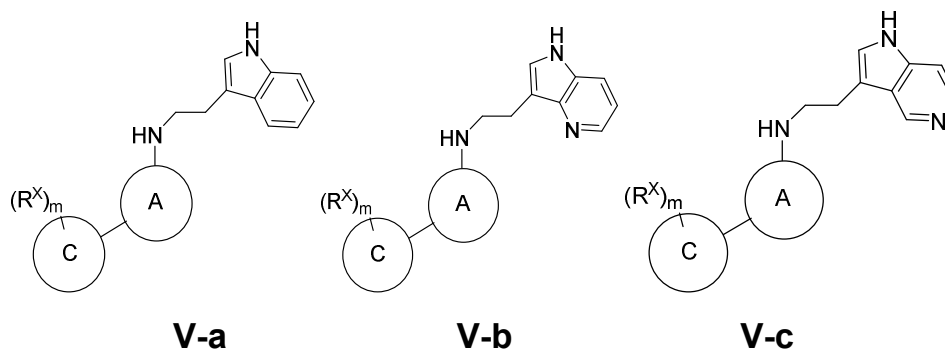
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, **IV-j**, **IV-k**, **IV-l**, **IV-m**, **IV-n**, **IV-o**, **IV-p** e **IV-q**:

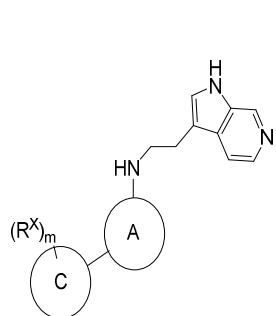
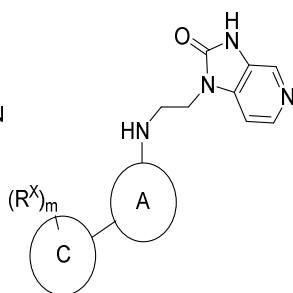
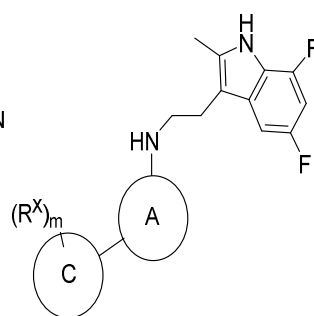
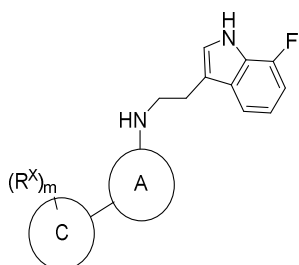
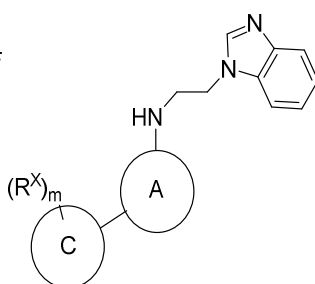
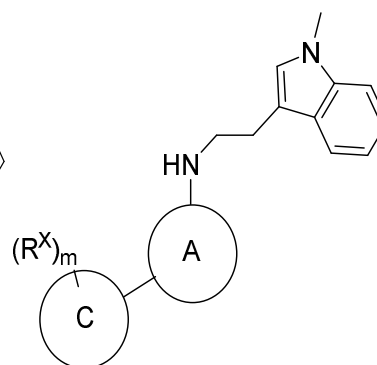
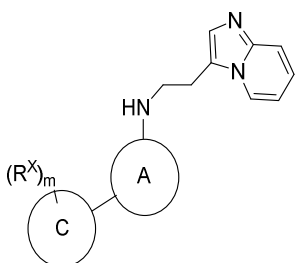
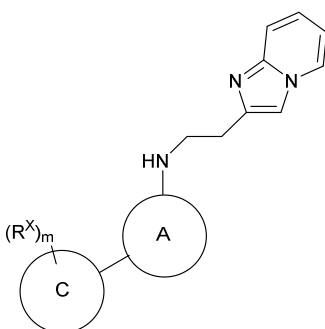
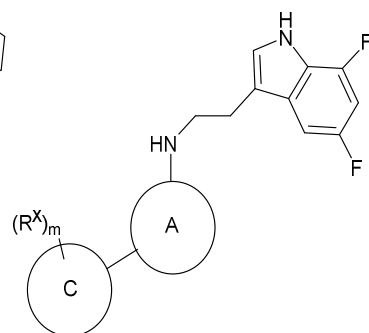




ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i**, **V-j**, **V-k** e **V-l**:

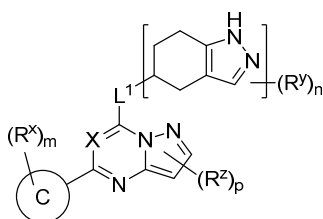
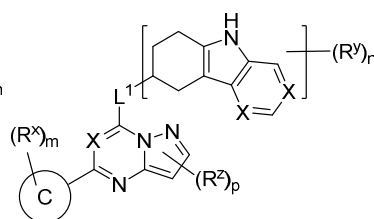
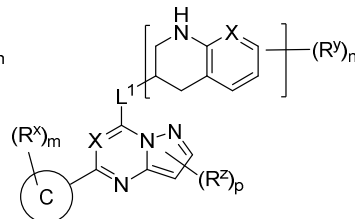


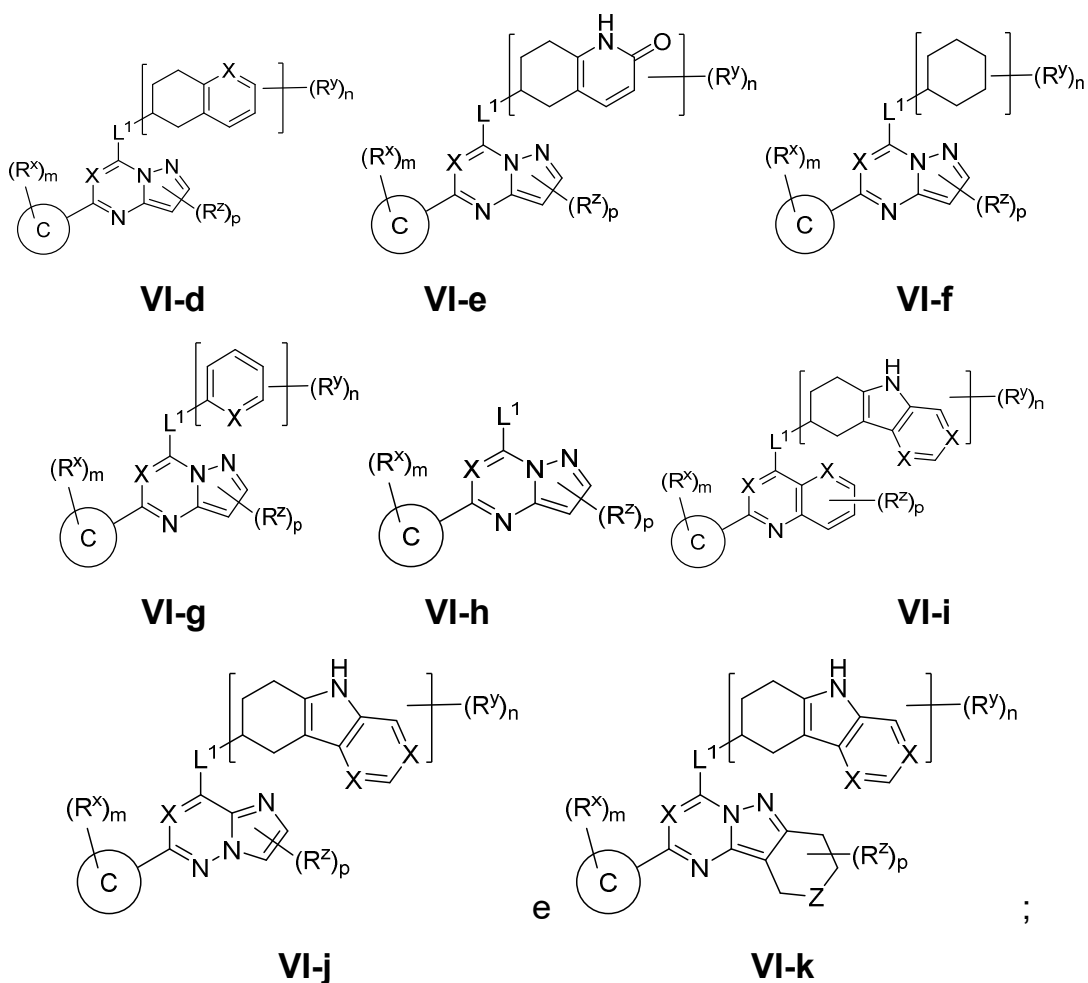
**V-d****V-e****V-f****V-g****V-h****V-i****V-j****V-k****V-l**

;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

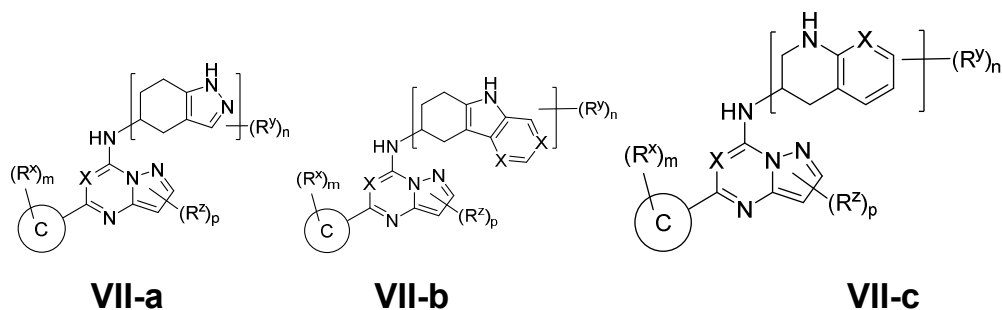
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i**, **VI-j** e **VI-k**:

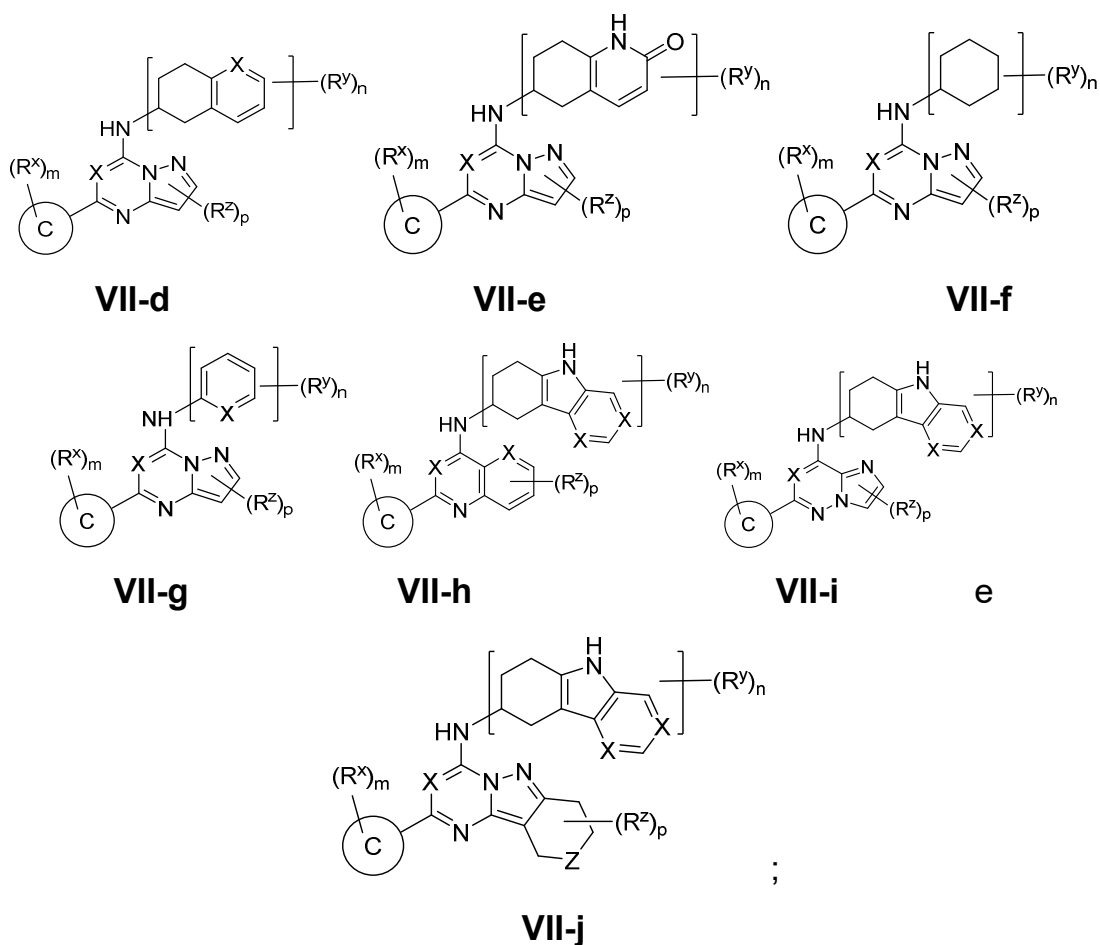
**VI-a****VI-b****VI-c**



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O.

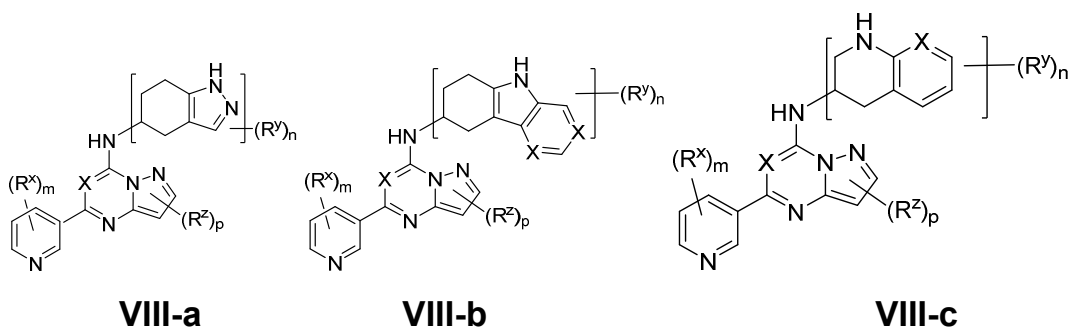
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, **VII-e**, **VII-f**, **VII-g**, **VII-h**, **VII-i** e **VII-j**:

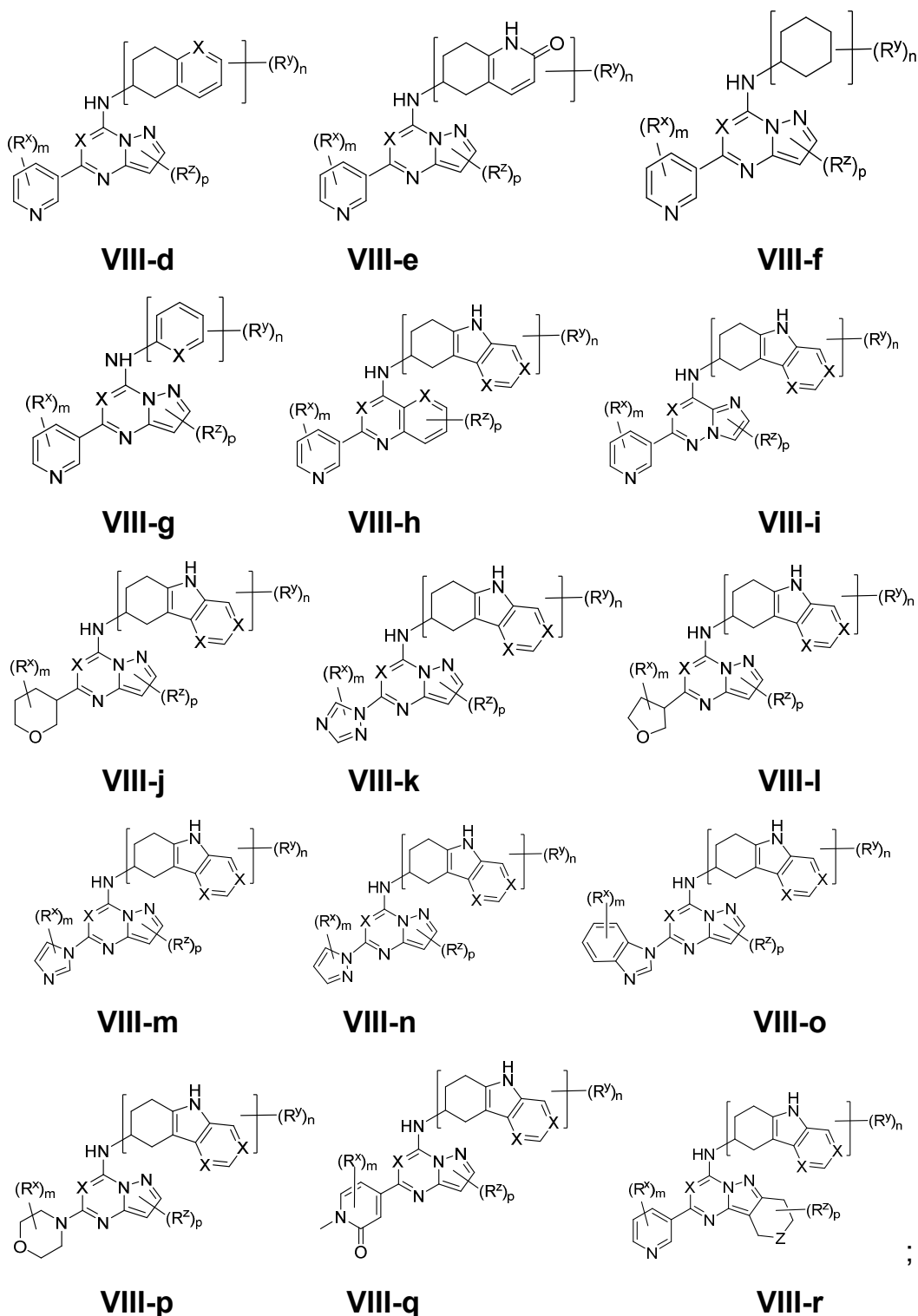




ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O.

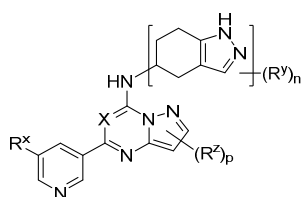
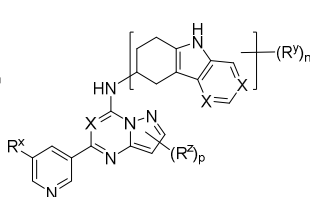
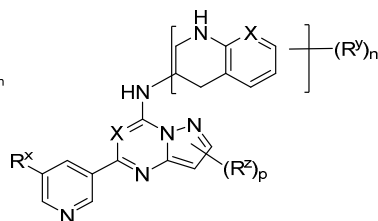
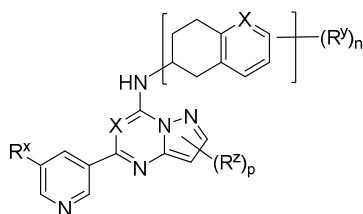
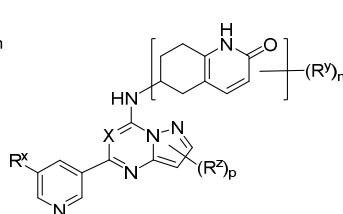
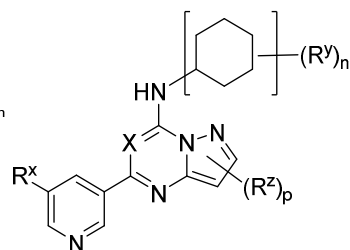
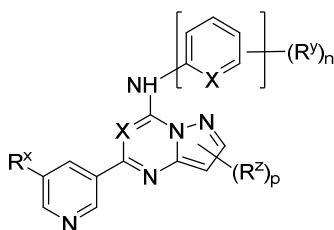
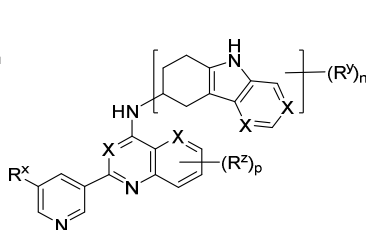
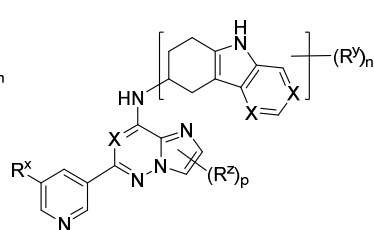
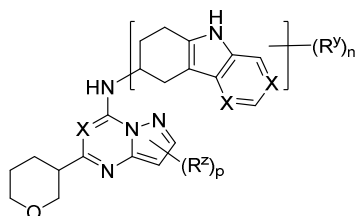
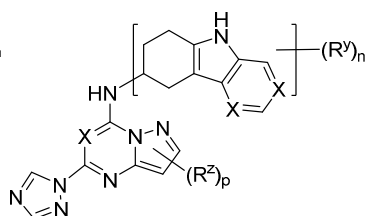
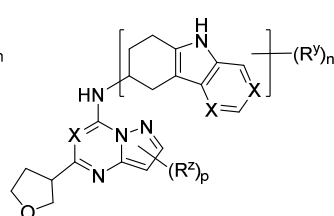
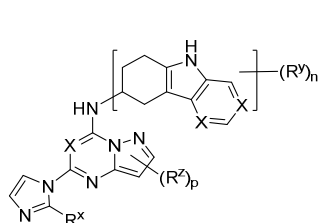
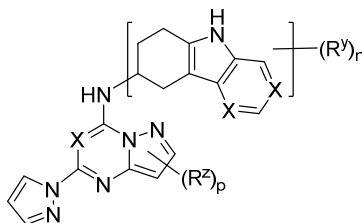
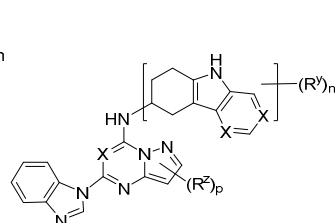
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e**, **VIII-f**, **VIII-g**, **VIII-h**, **VIII-i**, **VIII-j**, **VIII-k**, **VIII-l**, **VIII-m**, **VIII-n**, **VIII-o**, **VIII-p**, **VIII-q** e **VIII-r**:

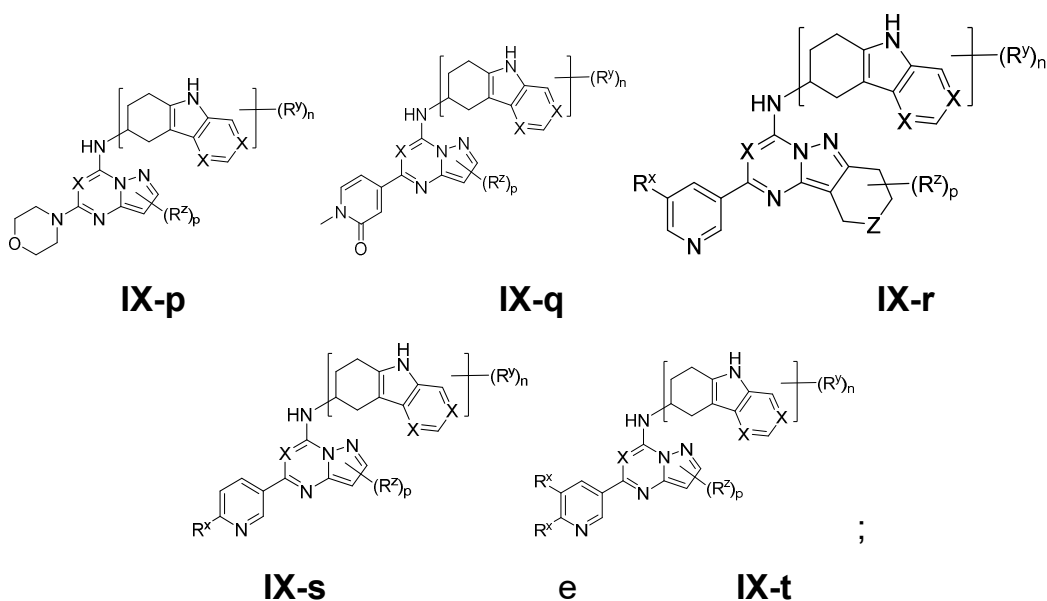




ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH_2 , NH ou O.

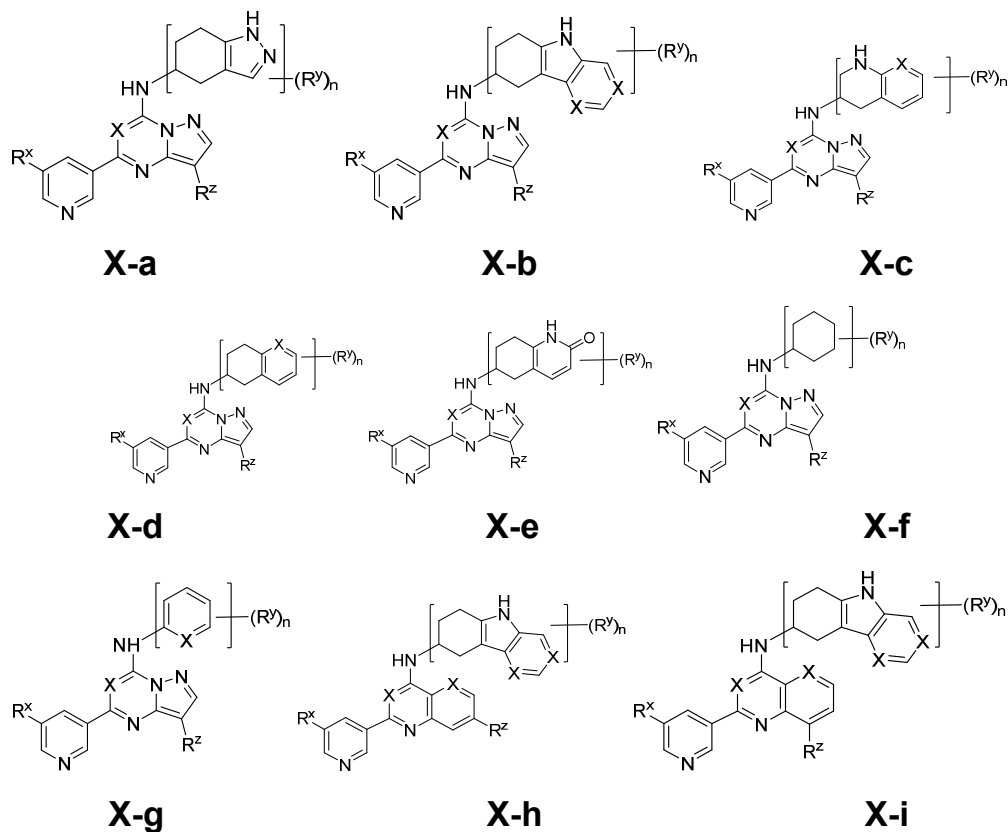
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g, IX-h, IX-i, IX-j, IX-k, IX-l, IX-m,

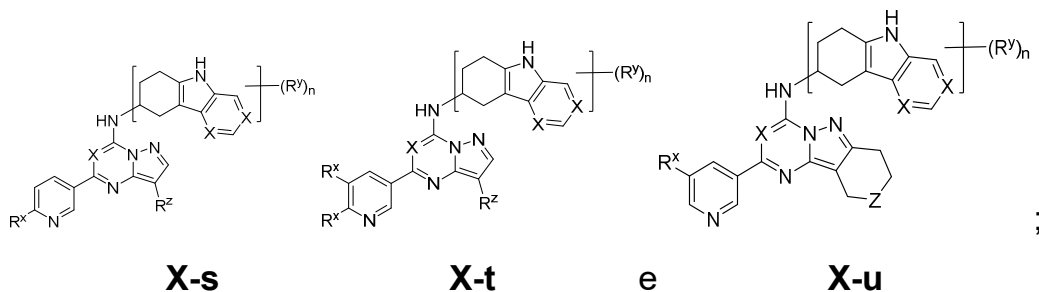
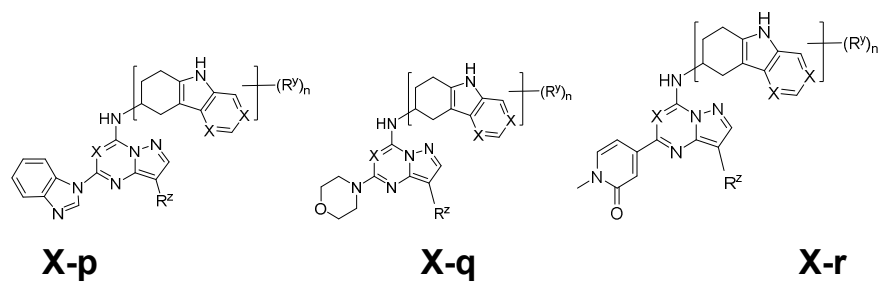
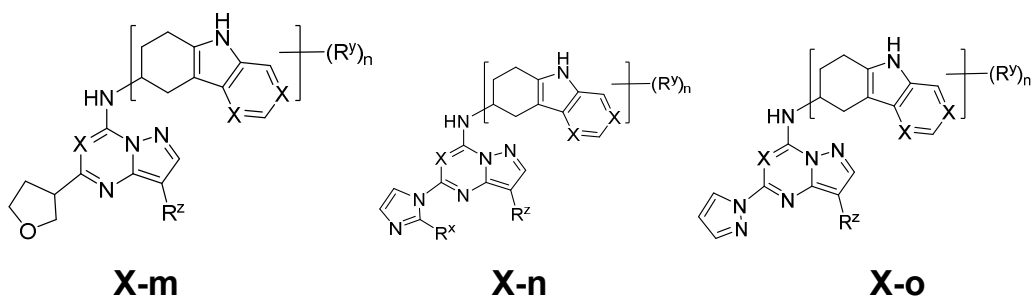
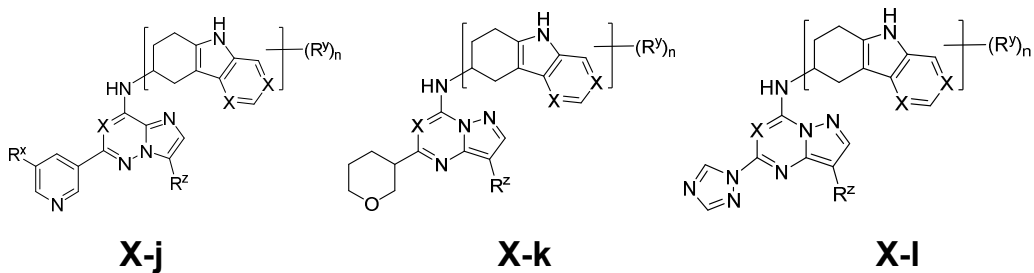
IX-n, IX-o, IX-p, IX-q, IX-r, IX-s e IX-t:**IX-a****IX-b****IX-c****IX-d****IX-e****IX-f****IX-g****IX-h****IX-i****IX-j****IX-k****IX-l****IX-m****IX-n****IX-o**



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O.

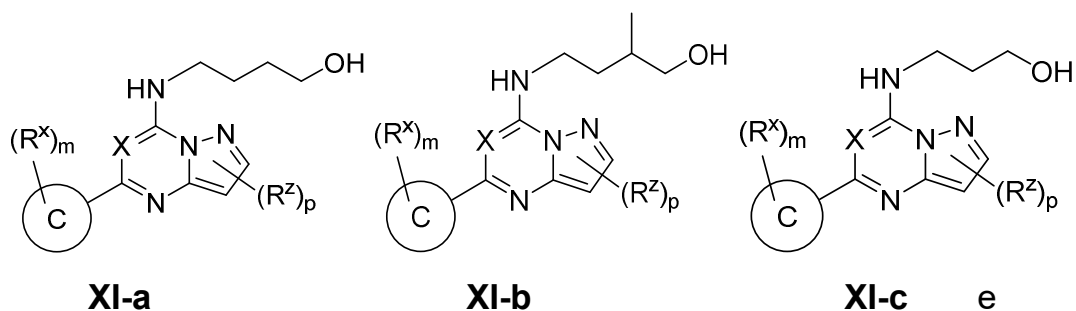
11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h**, **X-i**, **X-j**, **X-k**, **X-l**, **X-m**, **X-n**, **X-o**, **X-p**, **X-q**, **X-r**, **X-s**, **X-t** e **X-u**:

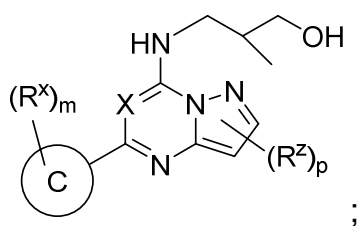




ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em que X é N ou CH e Z é CH₂, NH ou O.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de quaisquer das fórmulas **XI-a**, **XI-b**, **XI-c** e **XI-d**:



**XI-d**

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que X é N ou CH.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado daqueles representados na Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um transportador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Método de inibição de AHR em um paciente com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao referido paciente do composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Método de inibição de AHR em uma amostra biológica, caracterizado pelo fato de que compreende o contato da amostra biológica com o composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Método para o tratamento de um distúrbio mediado por AHR em um paciente com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao referido paciente do composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o distúrbio mediado por AHR é um câncer.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracteriza-

do pelo fato de que o distúrbio mediado por AHR é um distúrbio inflamatório.

20. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável é administrado como parte de uma composição farmaceuticamente aceitável.

21. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável é administrado por via oral.

22. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável é administrado em uma faixa de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal do paciente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE AHR DE INDOL E USOS DOS MESMOS"**.

A presente invenção refere-se ao fornecimento de compostos úteis como inibidores de AHR, composições dos mesmos e métodos de uso dos mesmos.