



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0713929-2 A2**

(22) Data de Depósito: 03/07/2007
(43) Data da Publicação: 04/12/2012
(RPI 2187)



(51) *Int.Cl.:*

C07F 9/32

C07F 9/40

A61K 31/675

A61P 3/00

(54) **Título:** ATIVADORES DE GLICOCINASE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 28/06/2007 US 11/769,964, 06/07/2006 US 60/818,912, 06/07/2006 US 60/818,912, 28/06/2007 US 11/769,964

(73) **Titular(es):** Bristol-Myers Squibb Company

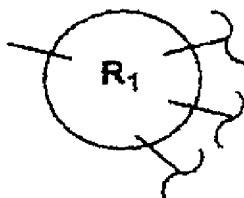
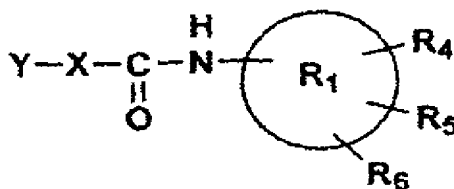
(72) **Inventor(es):** Denis Evan Ryono, Hao Zhang, Joseph A. Tino, Peter T.W. Cheng, Richard B. Sulski, Scott A. Bolton, Sean S. Chen, Wei Meng, Yan Shi

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007072708 de 03/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/005964 de 10/01/2008

(57) **Resumo:** ATIVADORES DE GLICOCINASE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos que são ativadores de fosfonato e fosfinato e então são úteis no tratamento de diabetes e doenças relacionadas e têm a estrutura da Fórmula (I), onde a fórmula (II) é um anel heteroarila; R4 é $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$, $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO(OR_7)R_9$, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO(R_9)(R_{10})$ ou $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(R_9)(R_{10})$; R5 e R6 são independentemente selecionados de H, alquila e halogênio; Y é R7(CH2)s ou está ausente; e X, n, Z, m, R4, R5, R6, R7 e s são conforme aqui definido; ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Um método para tratamento de diabetes e doenças relacionadas empregando os compostos acima é também provido.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ATIVADORES DE GLICOCINASE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS**".

O presente pedido reivindica um benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/818.912 depositado em 6 de julho de 2006, cuja descrição em sua totalidade é aqui incorporada a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos fosfonato e fosfinato que são ativadores da enzima glicocinase e então são úteis no tratamento de diabetes e a um método de tratamento do diabetes, especialmente diabetes Tipo II, usando tais compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A enzima glicocinase (GK), que é principalmente encontrada em células β pancreáticas e células parenquimais do fígado, catalisa a conversão de glicose em glicose-6-fosfato, que é a primeira etapa no metabolismo de glicose. Glicocinase é também uma enzima de controle de taxa para metabolismo de glicose em células β pancreáticas e células parenquimais do fígado, que desempenha um papel importante em homeostase de glicose do corpo todo.

Liag, Y. e outros (*Biochem. J.*, 1995, 309:167-173) relatam que a constatação que diabetes Tipo II (de início na maturidade) do jovem (MODY-2) é causado por perda de mutações de função no gene de glicocinase, que sugere que a glicocinase também funciona como um sensor de glicose em humanos. Então, compostos que ativam glicocinase e então aumentam a sensibilidade do sistema sensor de glicocinase e então causam aumento em secreção de insulina serão úteis no tratamento de hiperglicemia e diabetes Tipo II.

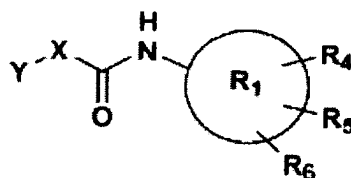
Ativadores de glicocinase foram demonstrados ser eficazes em aumento: 1) do efeito de glicose sobre a liberação de insulina de ilhotas pancreáticas de rato e humanas isoladas e 2) da indução de glicose de glicocinase de ilhota pancreática em ilhotas de rato cultivadas isoladas (por exemplo, Matschinsky, F.M. e outros, *Diabetes*, 2006, 55:1, e ("Glucokinase and

Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicado por Karger, 2004; F.M. Matschinsky e M.A. Magnuson, Eds., Cap. 6, pp. 360-378). Em estudos de modelo de animal diabético, ativadores de glicocinase foram demonstrados estimular liberação de insulina, aumentar a síntese de glicose e reduzir produção de glicose hepática em estudos de *clamp* pancreático. Importante, ativadores de glicocinase foram demonstrados diminuir dependentemente da dose os níveis de glicose no sangue em modelos de animal padrão diferentes de diabetes tipo 2, tal como o camundongo ob/ob, camundongo db/db e Zucker em estudos de dose única aguda e também melhoraram eficazmente a excursão de glicose em ambos camundongos C57/BL6J e ob/ob em testes de tolerância à glicose oral (por exemplo, em "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicado por Karger, 2004; F.M. Matschinsky e M.A. Magnuson, Eds., Cap. 6, pp. 360-378) bem como Fyfe, M.C. e outros, *Diabetologia*, 2007, 50:1277).

Ativadores de glicocinase também demonstraram eficácia antidiabética em modelos de animal crônicos de diabetes tipo II. Por exemplo, em um estudo de 9 dias em camundongos ob/ob, um ativador de glicocinase melhorou o perfil de glicose geral enquanto mostrando efeitos anti-hiperglicêmicos comparáveis em testes de tolerância à glicose oral no início e no final do estudo (Fyfe, M.C. e outros, *Diabetologia*, 2007, 50:1277). Em outro caso, em um estudo de 40 semanas crônico, um ativador de glicocinase preveniu o desenvolvimento de hiperglicemia em camundongos obesos induzidos com dieta que eram intolerantes à glicose. Os camundongos obesos induzidos com dieta tratados com um ativador de glicocinase mostraram grande melhora na excursão de glicose em um teste de tolerância à glicose no final do estudo com relação ao grupo controle ("Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicado por Karger, 2004; F.M. Matschinsky e M.A. Magnuson, Eds., Cap. 6, pp. 360-378).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

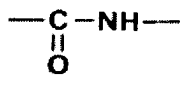
De acordo com um aspecto da invenção, são providos compostos tendo a estrutura I



I

onde

R_1 é uma heteroarila substituída por R_4 e opcionalmente substituída com um ou dois substituintes R_5 e/ou R_6 , onde a dita heteroarila possui um átomo de nitrogênio adjacente ao átomo unindo o dito grupo heteroarila a



5

R_4 é $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$,
 ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$,
 ou $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-O-PO(OR_7)R_9$,
 ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10}$,
 ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO-(R_9)R_{10}$;

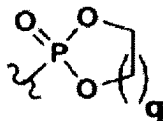
10

R_7 e R_8 são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila;

R_9 e R_{10} são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de alquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, qualquer uma das quais pode ser opcionalmente substituída;

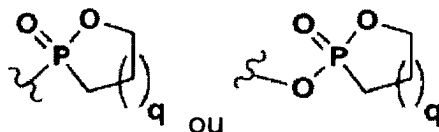
15

adicionalmente, R_7 e R_8 podem ser ciclizados em um anel



onde $q = 1-3$

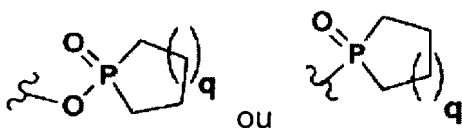
similarmente, R_7 e R_9 podem ser ciclizados em um anel



onde $q = 1-3$

onde $q = 1-3$;

similarmente, R_9 e R_{10} pode ser ciclizado em um anel



onde $q = 1-3$

onde $q = 1-3$;

Z é selecionado de uma ligação, alquilenos e alquênios, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído (por exemplo, hidróxi, alcóxi, aminoalquila, aminoarquila, amino-heteroarquila, aminoarila, amino-heteroarila ou carbóxi);

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

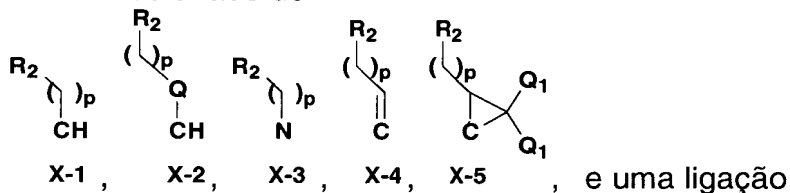
e Z pode ser O, S, SO_2 quando

m é 1 ou 2,

10 n é 0, 1 ou 2;

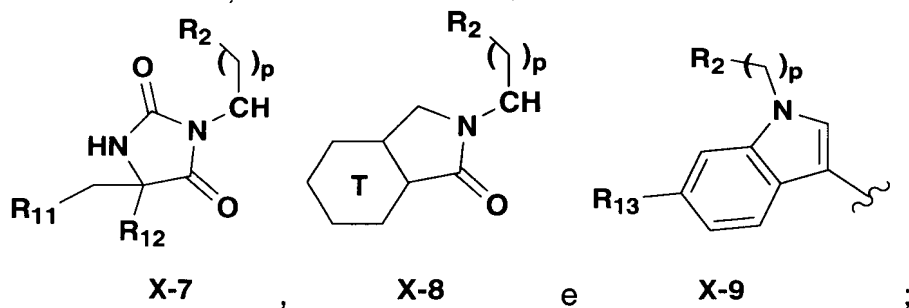
R_5 e R_6 são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, halogênio ou carboxila, ou estão ausentes;

- X é selecionado de



X-6;

15 e onde Y está ausente, X é selecionado de



R_2 é selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, alquinila e alquenila (todas as quais podem ser opcionalmente substituídas);

p é 0 ou 1;

Q é selecionado de O, S(O)_q e CO onde q é 0, 1 ou 2;

Q₁ é selecionado de hidrogênio e flúor;

5 R₁₁ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, arila e heteroarila;

R₁₂ é selecionado de hidrogênio e alquila inferior ou R₁₁ e R₁₂ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquila de 5 a 7 átomos de carbono;

10 R₁₃ é selecionado de halo, nitro, amino, ciano, metila, trifluormetila, hidróxi, metóxi, trifluormetóxi, metiltio, metilsulfinila e metilsulfonila;

T é selecionado de arila e heteroarila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

Y é R₃-(CH₂)_s- ou está ausente;

onde

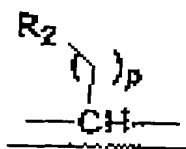
15 R₃ é arila ou heteroarila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

s é 0 ou 1;

todos os estereoisômeros dos mesmos, um éster pró-fármaco dos mesmos o um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

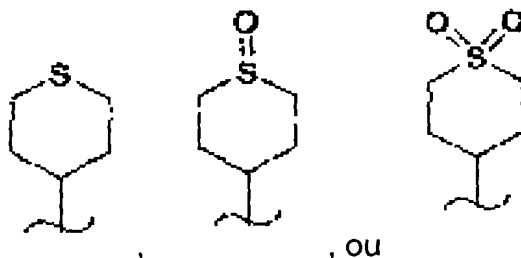
20 De preferência em compostos de fórmula I

X é



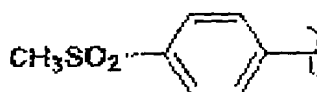
onde com mais preferência p é 1 e R₂ é uma cicloalquila, de preferência ciclopentila ou ciclohexila, ou R₂ é um grupo heterociclila tal como cicloalquila com um heteroátomo inserido tal como um

25 átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, por exemplo tetrahidropirano, tetrahydrofurano,

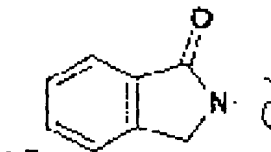


de preferência tetrahidropirano;

Y é arila ou heteroarila ou está ausente, com mais preferência arila, com mais preferência fenila, com mais preferência ainda



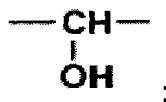
ou X é uma ligação e Y é



5 R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR^8)$ onde Z é alquilenos ou alquilenos, onde

n é 0, m é 0 e Z é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_3-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$

ou



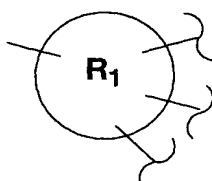
10 e

R_5 e R_6 são cada um H;

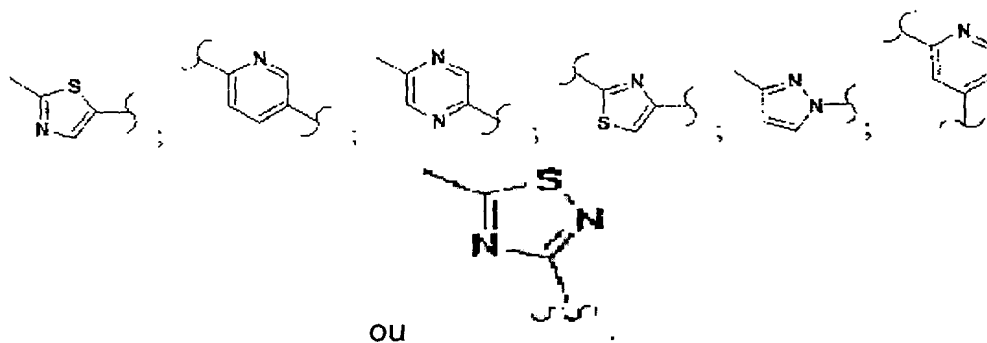
R_7 é H ou alquila; e

R_8 é H ou alquila.

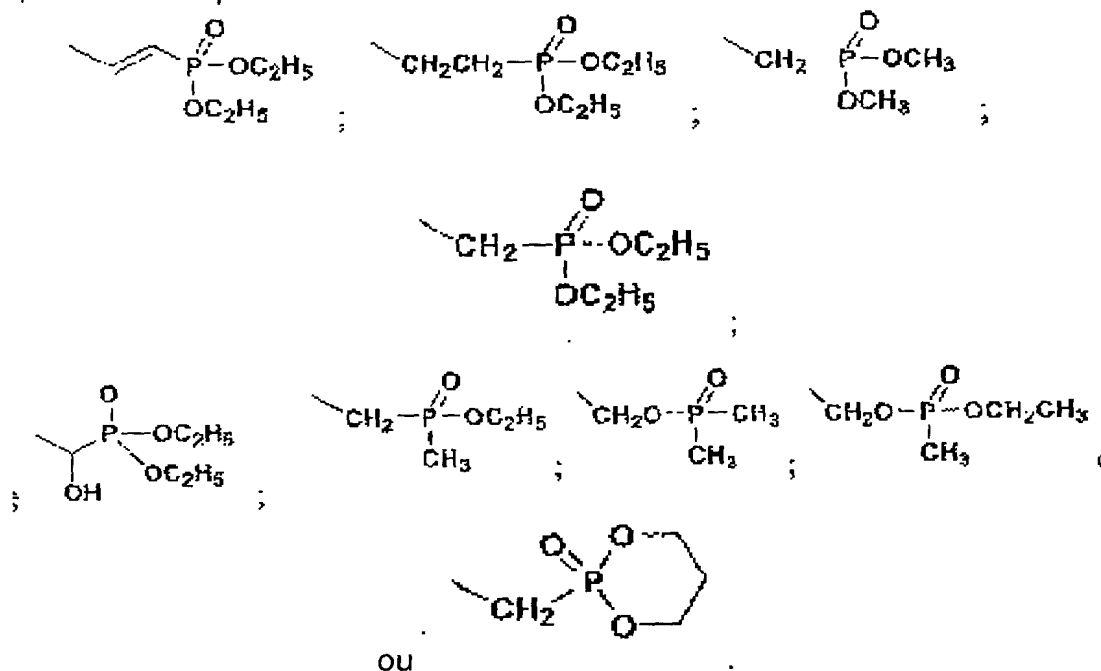
A porção



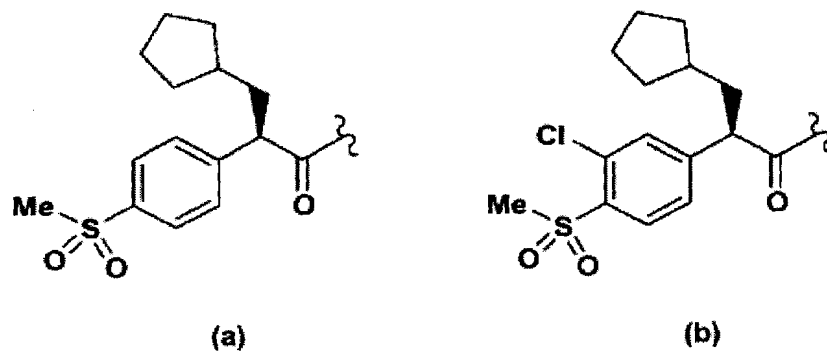
15 é de preferência



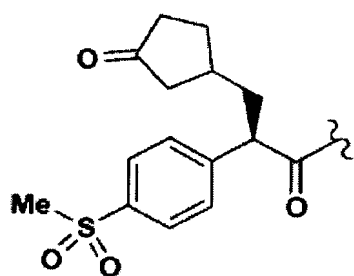
R₄ é com mais preferência



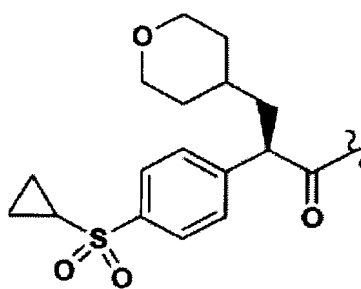
Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X é X-1 incluem, mas não estão limitadas a:



5 Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-2 incluem, mas não estão limitadas a:

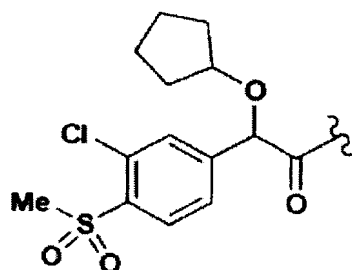


(c)

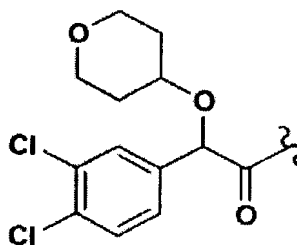


(d)

Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-3 incluem, mas não estão limitadas a:

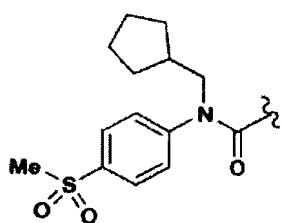


(e)

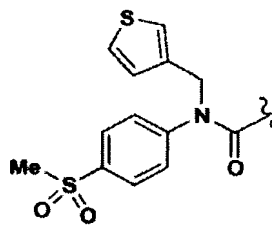


(f)

Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-4 incluem, mas não estão limitadas a:

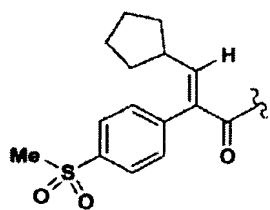


(g)

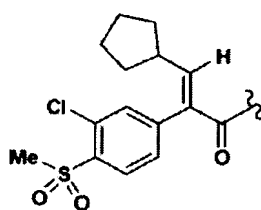


(h)

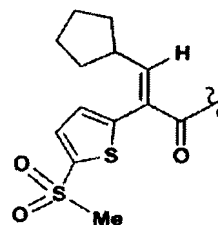
5 Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-5 incluem, mas não estão limitadas a:



(i)



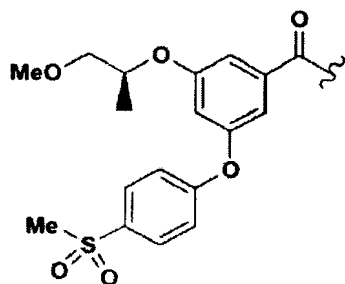
(j)



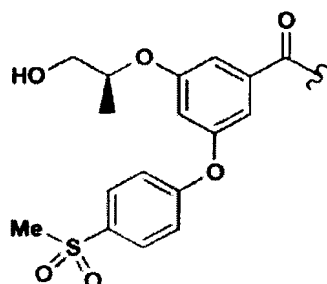
(k)

Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-6 (onde X é uma

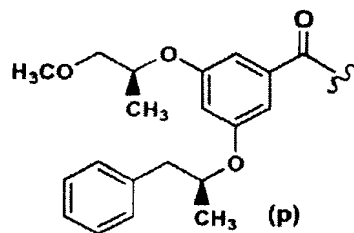
ligação) incluem, mas não estão limitadas a:



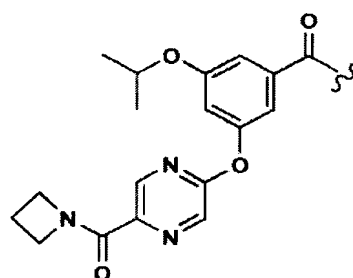
(n)



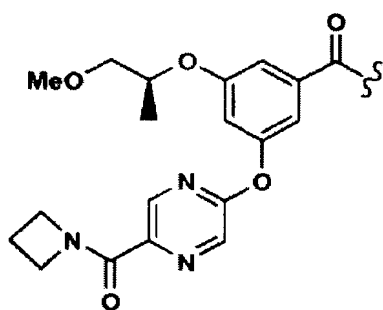
(o)



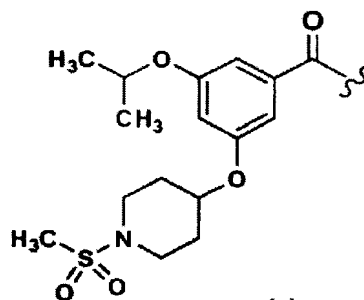
(p)



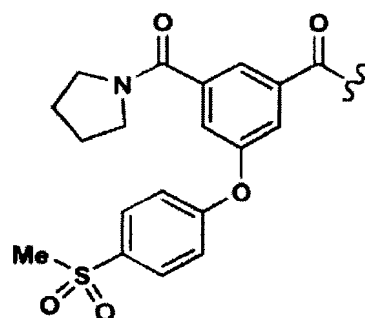
(q)



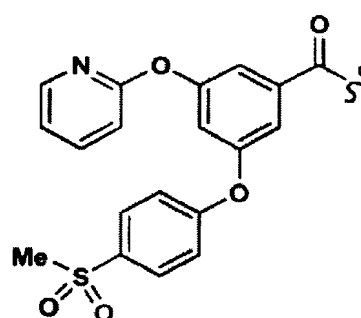
(r)



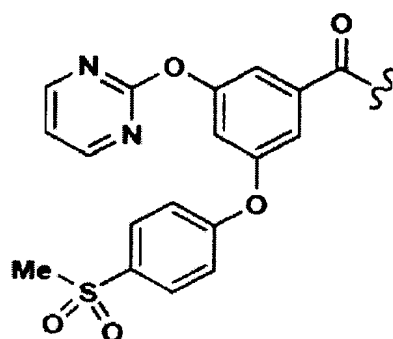
(s)



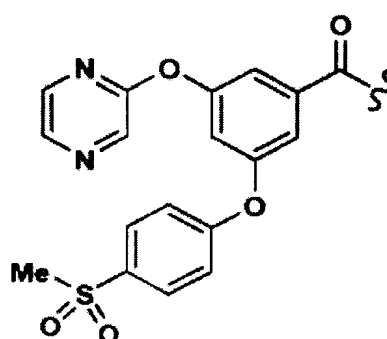
(t)



(u)

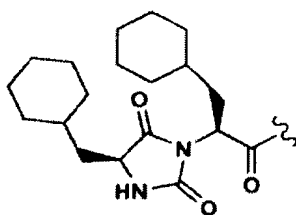


(v)

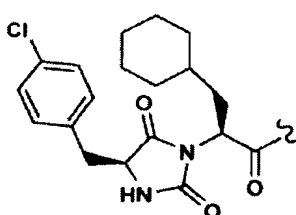


(w)

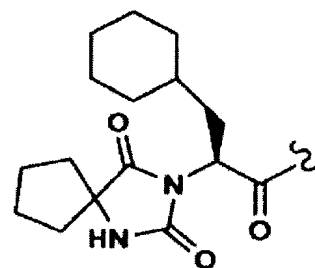
Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-7 incluem, mas não estão limitadas a:



(x)

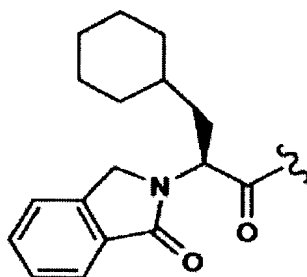


(y)



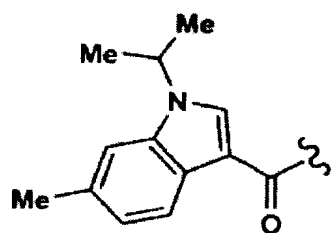
(z)

Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-8 incluem, mas não estão limitadas a:

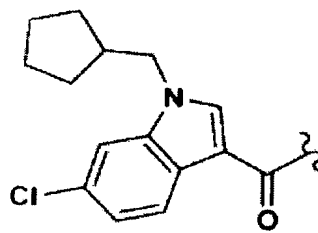


(aa)

- 5 Modalidades preferidas de Y-X-CO- onde X = X-9 incluem, mas não estão limitadas a:



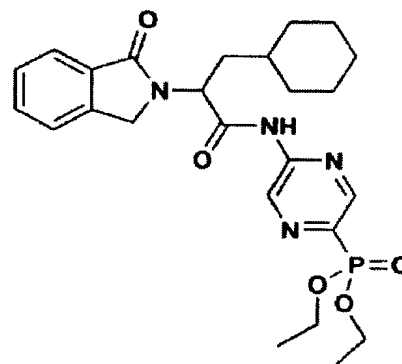
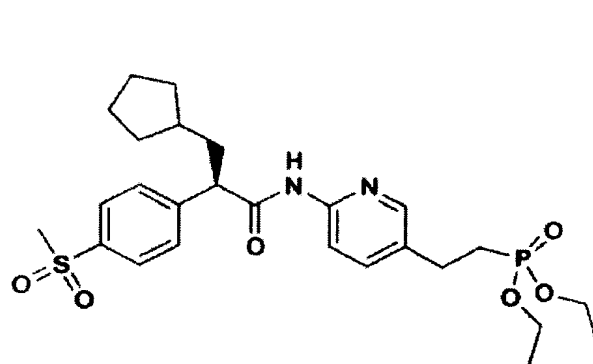
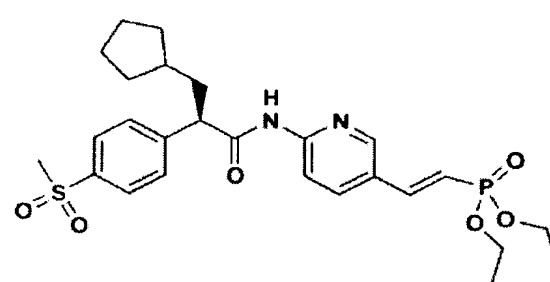
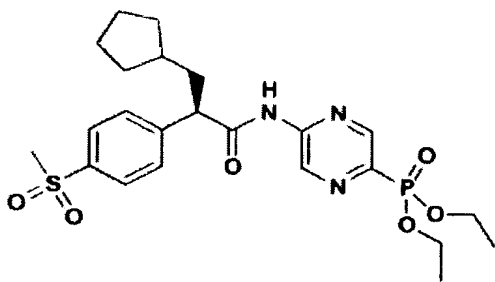
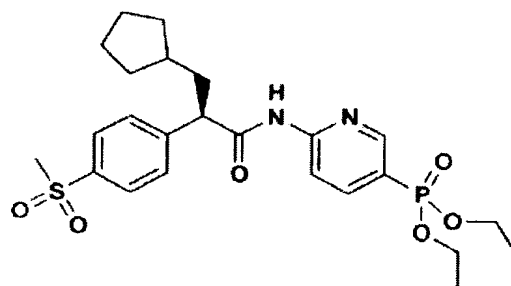
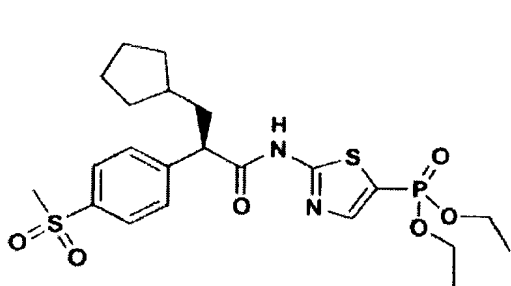
(ab)

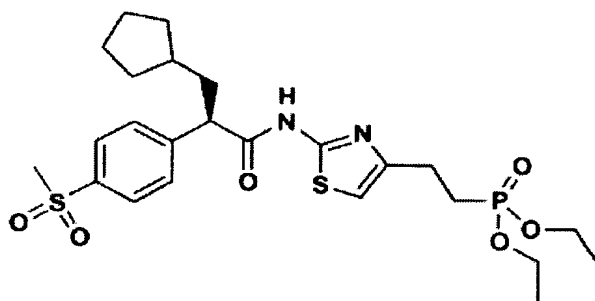
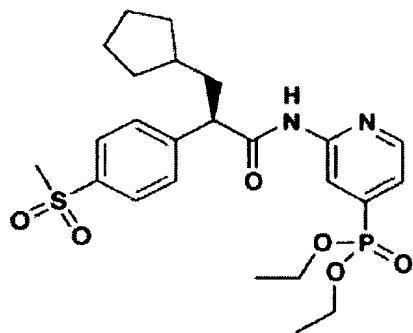
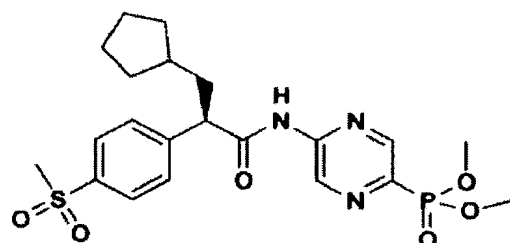
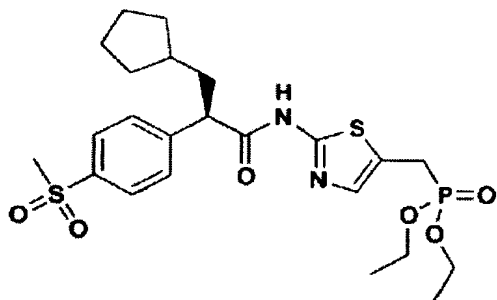
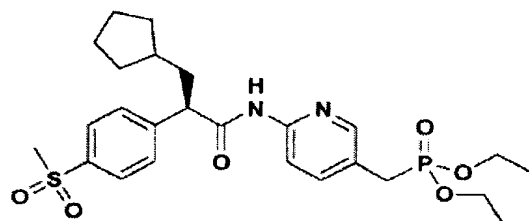
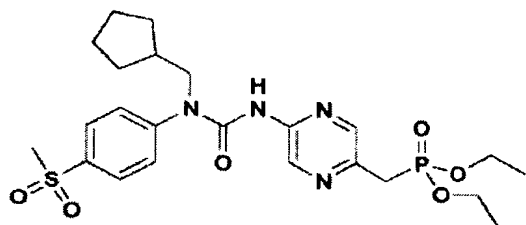
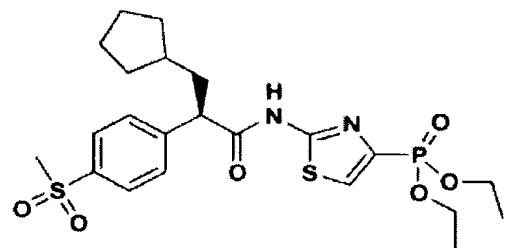
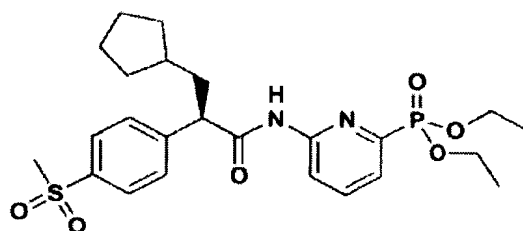
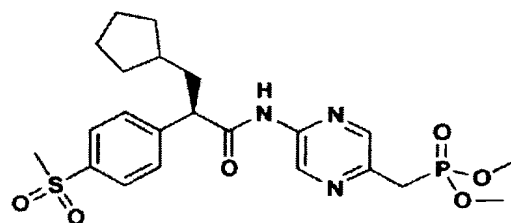
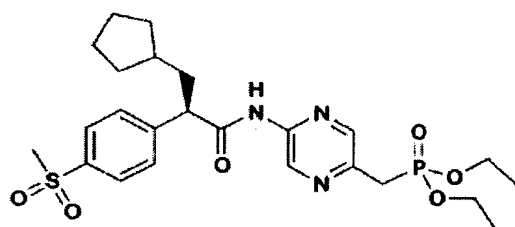


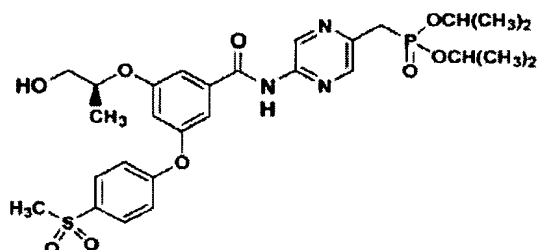
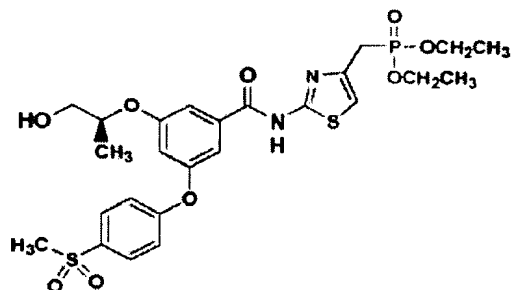
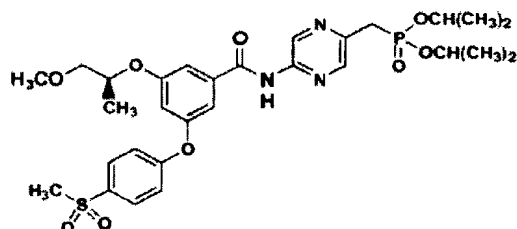
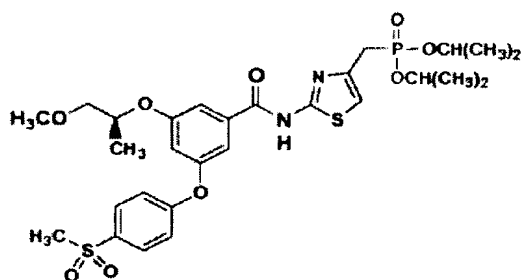
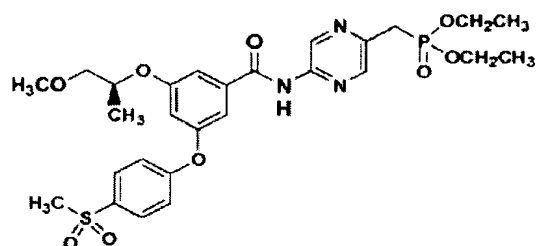
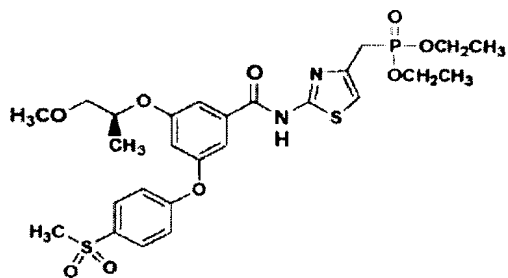
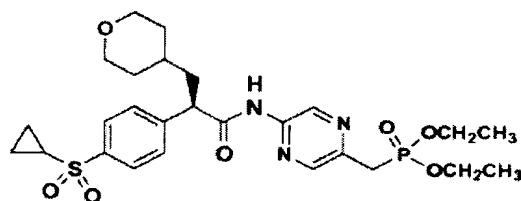
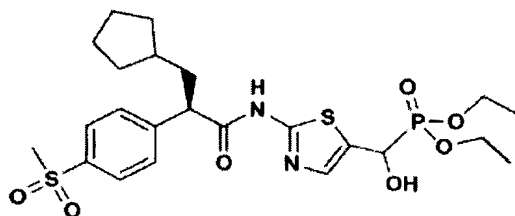
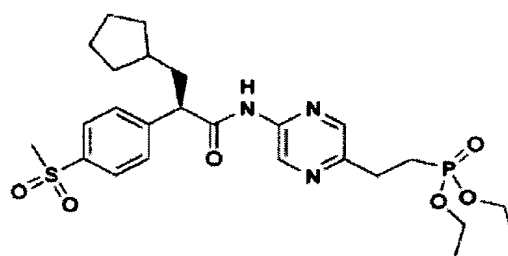
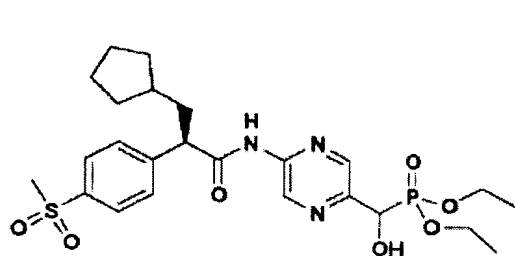
(ac)

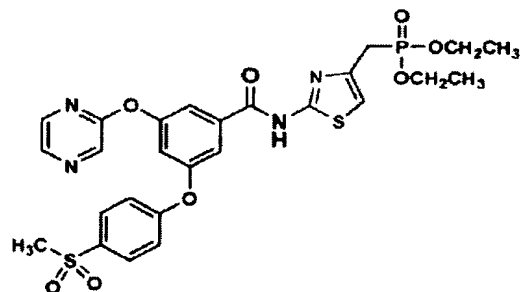
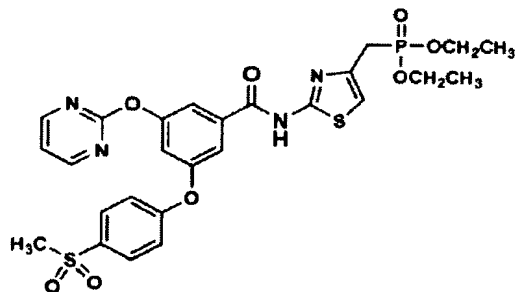
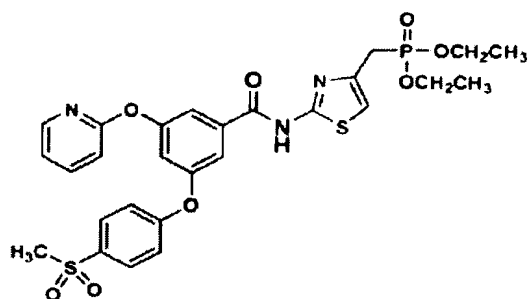
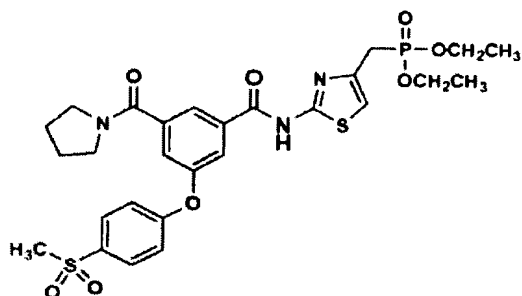
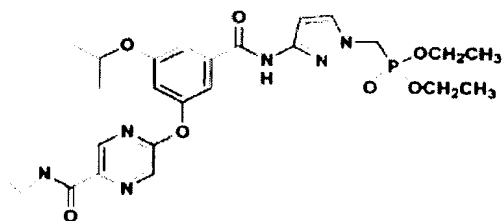
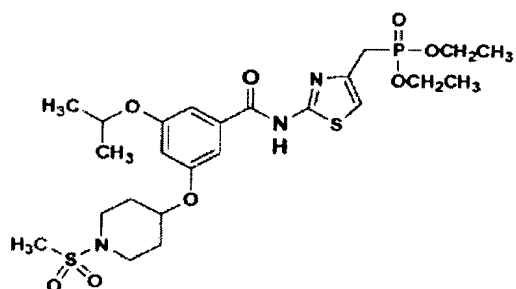
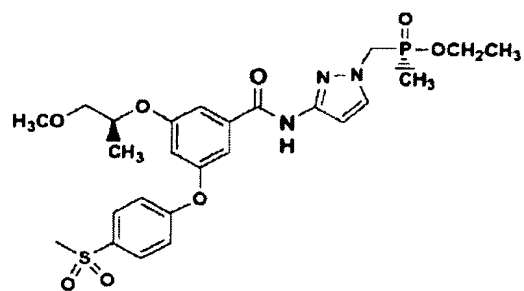
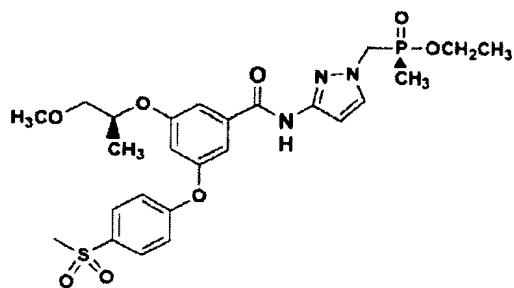
e

Exemplos de compostos preferidos de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, o que segue:









20 A presente invenção provê compostos de fórmula I, composições farmacêuticas empregando tais compostos e métodos de uso de tais compostos. Em particular, a presente invenção provê uma composição farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, sozinho ou em combinação com um carreador farmaceu-

ticamente aceitável.

Ainda, de acordo com a presente invenção, é provido um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de doenças ou distúrbios associados com déficit na atividade da enzima glicocinase, tal como acima e abaixo definido, onde uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I é administrada a um paciente mamífero, isto é, humano, com necessidade de tratamento.

Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da presente invenção ou em combinação com um ou mais outro(s) agente(s) terapêutico(s).

Ainda, a presente invenção provê um método para prevenção, inibição ou tratamento da doença conforme acima e abaixo definido, onde uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um composto de fórmula I e outro composto de fórmula I e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico é administrada a um paciente mamífero, isto é, humano, com necessidade de tratamento.

Em outra modalidade, compostos da presente invenção são selecionados de compostos exemplificados nos exemplos.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com um carreador farmacêuticamente aceitável e/ou um ou mais outro(s) agente(s).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a métodos de aumento da atividade da enzima glicocinase que inclui a etapa de administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de doen-

ças ou distúrbios associados com déficit na atividade da enzima glicocinase que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Exemplos de doenças ou distúrbios associados com o déficit em atividade da enzima glicocinase que podem ser prevenidos, inibidos ou tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, aquelas doenças ou distúrbios mostrados acima.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de diabetes, hiperglicemia, obesidade, dislipidemia, hipertensão e prejuízo cognitivo que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de diabetes, que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de hiperglicemia que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro

composto da presente invenção e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de obesidade que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição ou tratamento da progressão ou início de dislipidemia, que inclui a etapa de administração a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos outro tipo de agente terapêutico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos descritos aqui podem ter centros assimétricos. Compostos da presente invenção contendo um átomo assimetricamente substituído podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tal como através de separação de formas racêmicas ou através de síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e similar podem também estar presentes nos compostos descritos aqui, e todos tais isômeros estáveis são compreendidos na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas, e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que a forma este-

reoquímica ou isomérica específica seja especificamente indicada.

O termo "substituído", conforme aqui usado, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou anel designado são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é ceto (isto é, $=O$), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos.

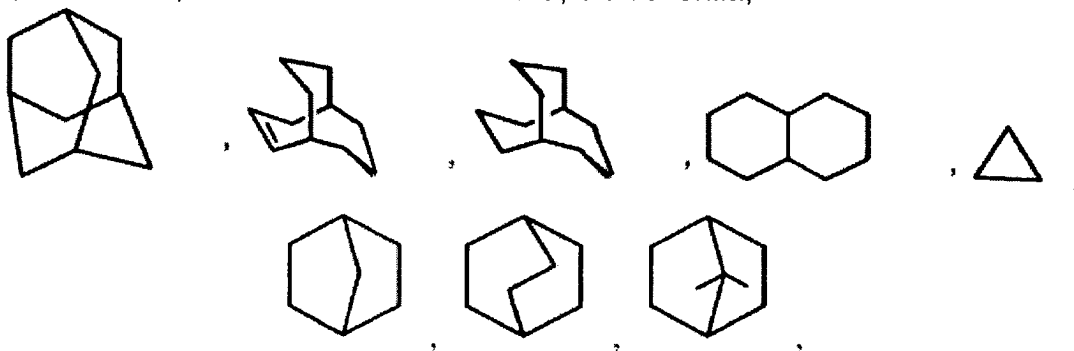
Quando qualquer variável (por exemplo, R^a) acontece mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em toda outra ocorrência. Então, por exemplo, se um grupo for mostrado ser substituído com 0-2 R^a , então o dito grupo pode ser opcionalmente substituído com até dois grupos R^a e R^a em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R^a . Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

Quando uma ligação a um substituinte é mostrada cruzar uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo através do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado através de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

A menos que de outro modo indicado, o termo "alquila inferior", "alquila" ou "alq" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui ambos hidrocarbonos de cadeia reta e ramificada, contendo 1 a 20 carbonos, de preferência 1 a 10 carbonos, com mais preferência 1 a 8 carbonos, na cadeia normal, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetil-pentila, nonila, decila, undecila, dodecila, os vários isômeros de cadeia ramificada dos mesmos, e similar também tais grupos podem opcio-

nalmente incluir 1 ou 4 substituintes tal como halo, por exemplo, F, Br, Cl ou I, ou CF₃, alquila, alcóxi, arila, arilóxi, aril(arila) ou diarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amino, hidróxi, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, hetero-
5 arialcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanolamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquila, tri-haloalquila e/ou alquiltio bem como (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquila)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c-SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -
10 C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(C₁₋₄alquileno)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquila, onde R_a e R_b são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, alquenila, CO₂H, CO₂(alquila), C₃₋₇cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, naftila, um heterociclo de quatro a sete membros ou uma heteroarila de cinco a
15 seis membros, ou quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem se unir para formarem um heterociclo ou heteroarila, e R_c é selecionado dos mesmos grupos que R_a e R_b mas não é hidrogênio. Cada grupo R_a e R_b quando outro que não hidrogênio e cada grupo R_c opcionalmente têm até três substituintes adicionais ligados em qualquer átomo de carbono ou nitro-
20 gênio disponível de R_a, R_b e/ou R_c, o(s) dito(s) substituinte(s) sendo iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em (C₁₋₆)alquila, (C₂₋₆)alquenila, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₆alquila), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(C₁₋₆alquila), CO₂H, CO₂(C₁₋₆alquila), NH-CO₂(C₁₋₆alquila), -S(C₁₋₆alquila), -NH₂, NH(C₁₋₆alquila), N(C₁₋₆alquila)₂,
25 N(CH₃)₃⁺, SO₂(C₁₋₆alquila), C(=O)(C₁₋₄alquileno)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquileno)NH(alquila), C(=O)(C₁₋₄alquileno)N(C₁₋₄alquila)₂, C₃₋₇cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, fenilóxi, benzilóxi, naftila, um heterociclo de quatro a sete membros ou uma heteroarila de cinco a seis membros. Quando um substituinte alquila é substituído com um grupo arila, heterociclo, cicloalquila
30 ou heteroarila, os ditos sistemas de anel são conforme abaixo definido e então podem ter zero, um, dois ou três substituintes, também conforme definido abaixo.

A menos que de outro modo indicado, o termo "cicloalquila" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui grupos de hidrocarbono cíclico saturados ou parcialmente insaturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) contendo 1 a 3 anéis, incluindo alquila monocíclica, alquila bicíclica (ou bicicloalquila) e alquila tricíclica, contendo um total de 3 a 20 carbonos formando o anel, de preferência 3 a 10 carbonos, formando o anel e que podem ser fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos conforme descrito para arila, que inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila e ciclododecila, cicloexenila,



- 10 qualquer um dos grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes tal como halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acila, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer um dos substituintes para alquila.

- A menos que de outro modo indicado, o termo "alquenila inferior" ou "alquenila" conforme aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a radicais alquila de cadeia reta ou ramificada de 2 a 20 carbonos, de preferência 2 a 12 carbonos e com mais preferência 1 a 8 carbonos na cadeia normal, que incluem uma a seis ligações duplas na cadeia normal, tal como vinila, 2-propenil, 3-butenila, 2-butenila, 4-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 4-heptenila, 3-octenila, 3-nonenila, 4-decenila, 3-undecenila, 4-dodecenila, 4,8,12-tetradecatrienila e similar, que podes ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes, a saber, hidrogênio, haloalquila, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, amino, hidróxi, heteroarila, cicloeteroalquila, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio e/ou qualquer
- 15
- 20
- 25

um dos substituintes alquila mostrados aqui.

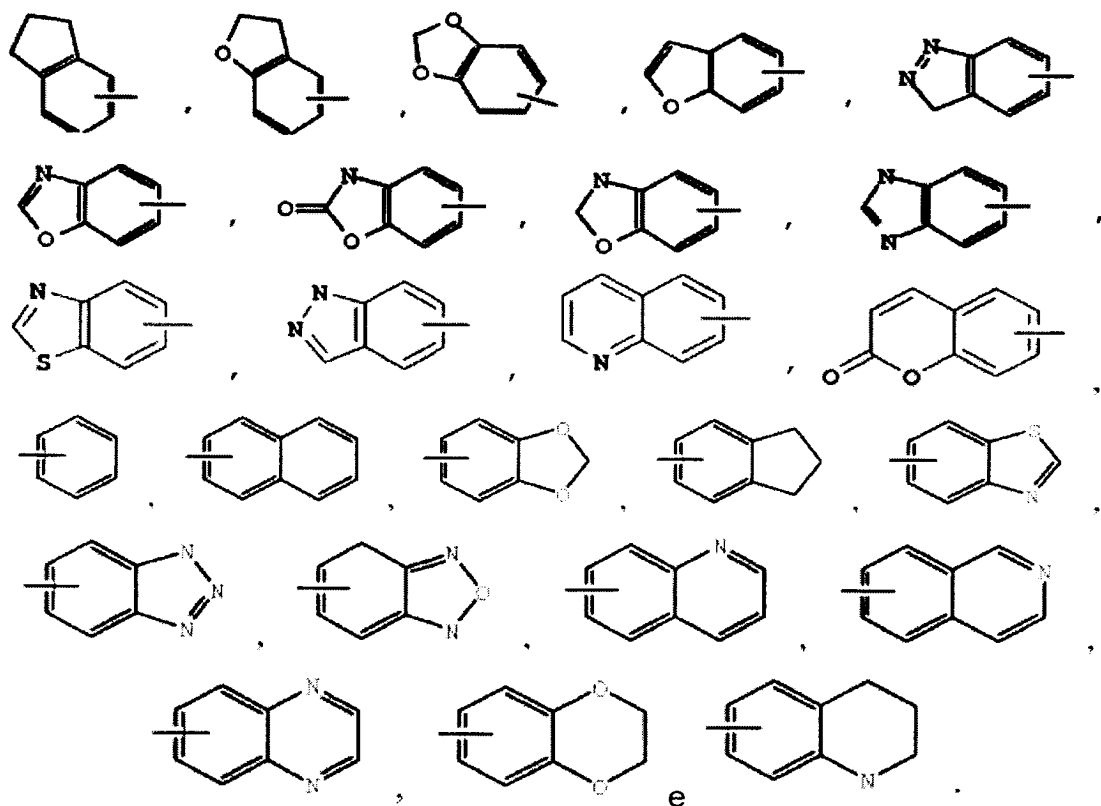
A menos que de outro modo indicado, o termo "alquinila inferior" ou "alquinila" conforme aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a radicais de cadeia reta ou ramificada de 2 a 20 carbonos, de preferência 2 a 12 carbonos e com mais preferência 2 a 8 carbonos na cadeia normal, que incluem uma ligação tripla na cadeia normal, tal como 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 4-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 2-heptinila, 3-heptinila, 4-heptinila, 3-octinila, 3-noninila, 4-decinila, 3-undecinila, 4-dodecinila e similar, e que pode ser opcionalmente substituído com 1 a 14 substituintes, a saber, halogênio, haloalquila, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, amino, heteroarila, cicloeteroarila, hidróxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer um dos substituintes alquila mostrados aqui.

Onde grupos alquila conforme acima definido têm ligações únicas para ligação a outros grupos em dois átomos de carbono diferentes, eles são chamados grupos "alquilenos" e podem ser opcionalmente substituídos conforme acima definido para "alquila".

Onde grupos alquenila conforme acima definido e grupos alquinila conforme acima definido, respectivamente, tiverem ligações únicas para ligação em dois átomos de carbono diferentes, eles são chamados "grupos alquenileno" e "grupos alquinileno", respectivamente, e podem opcionalmente ser substituídos conforme definido acima para "alquenila" e "alquinila".

O termo "halogênio" ou "halo" conforme aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor e iodo bem como CF_3 , com cloro ou flúor sendo preferido.

A menos que de outro modo indicado, o termo "arila" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos e bicíclicos contendo 6 a 10 carbonos na porção de anel (tal como fenila, bifenila ou naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila) e pode opcionalmente incluir 1 a 3 anéis adicionais fundidos a um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico (tal como anéis arila, cicloalquila, heteroarila ou cicloeteroalquila), por exemplo:



- O grupo arila pode ser opcionalmente substituído através de átomos de carbono disponíveis com 1, 2 ou 3 substituintes, por exemplo, hidrogênio, halo, haloalquila, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluormetila, trifluormetóxi, alquinila, cicloalquil-alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroaril-heteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, amino, amino substituído onde o amino inclui 1 ou 2 substituintes (que são alquila, arila ou quaisquer outros compostos arila mencionados na definição), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcoxiariltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinila, arilsulfinilalquila, arilslufonilamino ou arilsulfonilaminocarbonila, OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquila)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, ou -NR_a(C₁₋₄alquileno)CO₂R_b, onde R_a, R_b e R_c

são conforme acima definido para grupos alquila substituídos, e são também por sua vez opcionalmente substituídos conforme acima mencionado. Adicionalmente, dois substituintes ligados a um grupo arila, particularmente um fenila, podem se unir para formar um anel adicional tal como um anel fundido ou espiro, por exemplo, ciclopentila ou cicloexila, ou heterociclo ou heteroarila fundido. Quando uma arila é substituída com um anel adicional (ou tem um segundo anel fundido a ela), o dito anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquila, (C₂₋₄)alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄alquila), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄alquila), CO₂H, CO₂(C₁₋₄alquila), NHCO₂(C₁₋₄alquila), -S(C₁₋₄alquila), -NH₂, NH(C₁₋₄alquila), N(C₁₋₄alquila)₂, N(C₁₋₄alquilal)₃⁺, SO₂(C₁₋₄alquila), C(=O)(C₁₋₄alquileno)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquileno)NH(alquila) e/ou C(=O)(C₁₋₄alquileno)N(C₁₋₄alquila)₂ e/ou qualquer um dos substituintes alquila mostrados aqui.

A menos que de outro modo indicado, o termo "alcóxi inferior", "alcóxi", "arilóxi" ou "aralcóxi" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila ou arila acima ligados a um átomo de oxigênio.

A menos que de outro modo indicado, o termo "amino" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um amino que pode ser substituído com um ou dois substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, tal como alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou tioalquila. Esses substituintes podem ser substituídos mais com um ácido carboxílico e/ou qualquer um dos grupos R₃ ou substituintes para R₃ conforme mostrado acima. Ainda, os substituintes amino podem ser tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar 1-pirrolidinila, 1-piperidinila, 1-azepinila, 4-morfolinila, 4-tiamorfolinila, 1-piperazinila, 4-alquil-1-piperazinila, 4-arilalquil-1-piperazinila, 4-diarilalquil-1-piperazinila, 1-pirrolidinila, 1-piperidinila ou 1-azepinila, opcionalmente substituídos com alquila, alcóxi, alquiltio, halo, trifluormetila ou hidróxi.

A menos que de outro modo indicado, o termo "alquiltio inferior",

"alquiltio", "ariltio" ou "aralquiltio" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila ou arila acima ligados a um átomo de enxofre.

5 A menos que de outro modo indicado, o termo "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino" ou "arilalquilamino" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, arila ou arilalquila acima ligados a um átomo de nitrogênio.

10 O termo "acila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo carbonila ligado a um radical orgânico, mais particularmente o grupo $C(=O)R_e$, bem como os grupos bivalentes $-C(=O)-$ ou $-C(=O)Re-$, que são ligados a radicais orgânicos. O grupo R_e pode ser selecionado de alquila, alquenila, alquinila, aminoalquila, alquila substituída, alquenila substituída ou alquinila substituída, conforme aqui definido, ou quando apropriado, o grupo bivalente correspondente, por exemplo, alquileno, alquenileno e similar.

15 O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterociclila" ou "cicloeteroarila" refere-se a grupos monocíclicos de 3 a 7 membros não-aromáticos substituídos e não-substituídos, grupos bicíclicos de 7 a 11 membros e grupos tricíclicos de 10 a 15 membros, onde pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) (também referido como cicloeteroalquila ou heterocicloalquila). Cada anel do grupo heterociclo contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contanto que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e ainda contanto que o anel contenha pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos completando grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo heterociclo po-

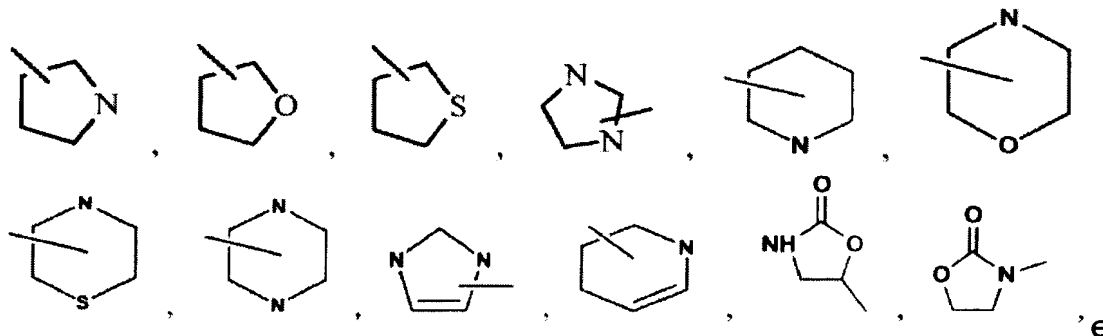
25 de ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível. Anel heterociclo pode conter zero, um, dois ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluormetila, trifluormetóxi, alquila, alquila

30

substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquila})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}\text{alquilenos})CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O\text{-alquila}$, arila, cicloalquila, heterociclilo e/ou heteroarila, onde R_a , R_b e R_c são conforme acima definido para grupos alquila substituídos, e são também por sua vez opcionalmente substituídos conforme acima definido. Quando um heterociclo é substituído com um anel adicional, o dito anel por sua vez é opcionalmente substituído com um ou dois de $(C_{1-4})\text{alquila}$, $(C_{2-4})\text{alquenila}$, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}\text{alquila})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquila})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}\text{alquila})$, $NHCO_2(C_{1-4}\text{alquila})$, $-S(C_{1-4}\text{alquila})$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}\text{alquila})$, $N(C_{1-4}\text{alquila})_2$, $N(C_{1-4}\text{alquila})_3^+$, $SO_2(C_{1-4}\text{alquila})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH(\text{alquila})$ e/ou $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})N(C_{1-4}\text{alquila})_2$.

Grupos monocíclicos exemplares incluem azetidínica, pirrolidinila, oxetanila, imidazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tetraidrofuránica, piperidila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila e similar. Grupos heterociclo bicíclicos exemplares incluem quinuclidinila.

Grupos heterociclo preferidos em compostos de fórmula (I) incluem





que podem opcionalmente ser substituídos.

O termo "heterorarila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos monocíclicos de 5 ou 6 membros aromáticos substituídos e não-substituídos, grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis. Cada anel do grupo heteroarila contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contanto que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel tenha pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos completando os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados e podem incluir arila, cicloalquila, heteroarila ou cicloeteroarila. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. Grupos heteroarila que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel completamente aromático, mas os outros anel ou anéis fundidos podem ser aromáticos ou não-aromáticos. O grupo heteroarila pode ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível de qualquer anel. O sistema de anel heteroarila pode conter zero, um, dois ou três substituintes que podem ser qualquer um dos substituintes mostrados para alquila e podem ser selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluormetila, trifluormetóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(alquila)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquileno)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquileno)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquileno)CO_2R_b$, arila, cicloalquila, heterociclo e/ou heteroarila, onde R_a , R_b e R_c são conforme acima definido para grupos alquila substituídos, e são também por sua vez opcionalmente substituídos conforme acima

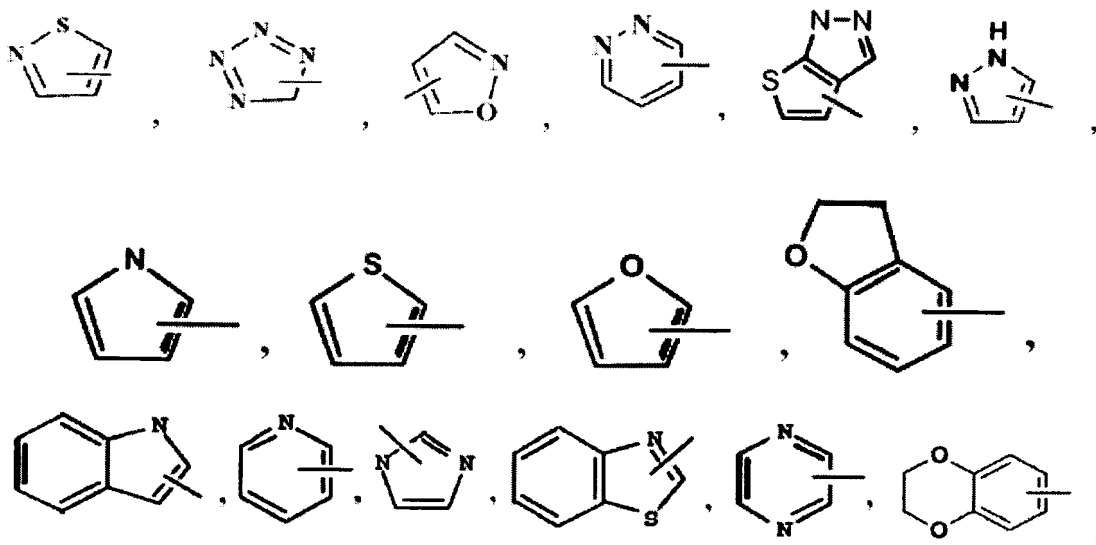
5 mencionado. Quando um heteroarila é substituído com um anel adicional, o dito anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquila, (C₂₋₄)alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄)alquila, OCF₃, C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄)alquila, CO₂H, CO₂(C₁₋₄)alquila, NHCO₂(C₁₋₄)alquila, -S(C₁₋₄)alquila, -NH₂, NH(C₁₋₄)alquila, N(C₁₋₄)alquila)₂, N(C₁₋₄)alquila)₃⁺, SO₂(C₁₋₄)alquila, C(=O)(C₁₋₄)alquilen)NH₂, C(=O)(C₁₋₄)alquilen)NH(alquila) e/ou C(=O)(C₁₋₄)alquilen)N(C₁₋₄)alquila)₂.

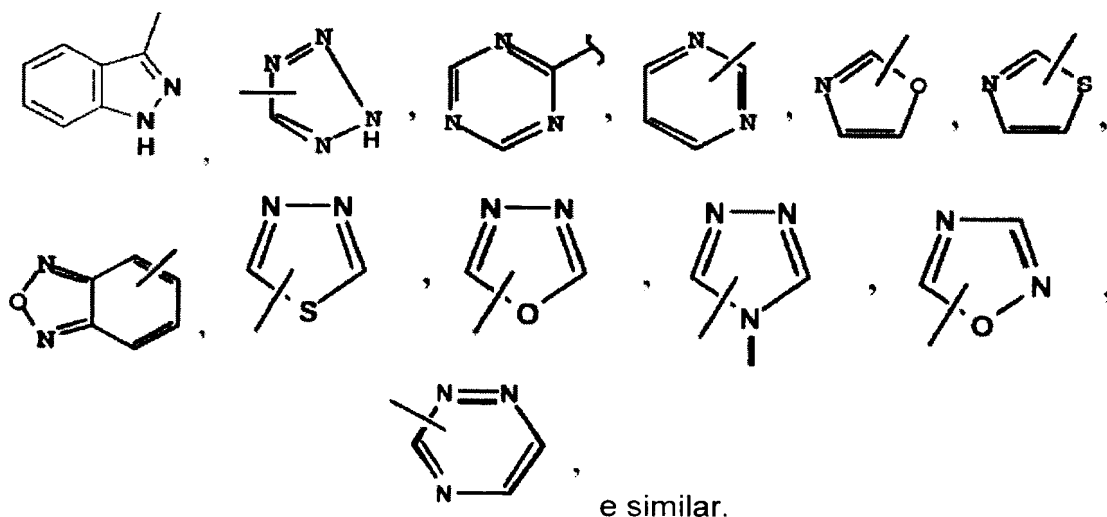
10 Grupos heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tienila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e similar.

15 Grupos heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzo-tiazolila, benzodioxolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, tetraidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, coumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolidinila, furopiridila, diidroisoindolila, tetraidroquinolinila e similar.

Grupos heteroarila tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similar.

20 Em compostos de fórmula (I), grupos heteroarila preferidos incluem





O termo "heterociclilalquila" ou "heterocicloalquila" ou "cicloeteroalquilalquila" conforme aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos heterociclila conforme acima definido ligados através de um átomo de C ou heteroátomo a uma cadeia alquila.

5 O termo "heteroarilalquila" ou "heteroarilalquenila" conforme aqui usado sozinho ou com parte de outro grupo refere-se a um grupo heteroarila conforme acima definido ligado através de um átomo de C ou heteroátomo a uma cadeia alquila, alquileno ou alquenileno conforme acima definido.

O termo "ciano" conforme aqui usado refere-se a um grupo CN .

10 O termo "nitro" conforme aqui usado refere-se a um grupo NO_2 .

O termo "hidróxi" conforme aqui usado refere-se a um grupo OH .

A menos que de outro modo indicado, quando referência é feita a um especificamente chamado arila (por exemplo, fenila), cicloalquila (por exemplo, cicloexila), heterociclo (por exemplo, pirrolidinila) ou heteroarila (por exemplo, imidazolila), a menos que de outro modo especificamente indicado a referência pretende incluir anéis tendo 0 a 3, de preferência 0-2, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para grupos arila, cicloalquila, heterociclo e/ou heteroarila, conforme apropriado.

20 O termo "heteroátomos" deve incluir oxigênio, enxofre e nitrogênio.

O termo "carbocíclico" significa um anel monocíclico ou bicíclico

saturado ou insaturado onde todos os átomos de todos os anéis são carbono. Então, o termo inclui anéis cicloalquila e arila. O anel carbocíclico pode ser substituído, caso onde os substituintes são selecionados daqueles acima mencionados para grupos cicloalquila e arila.

- 5 Quando o termo "insaturado" é usado aqui para se referir a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser completamente insaturado ou parcialmente insaturado.

Em todo o relatório, grupos e seus substituintes podem ser escolhidos por um versado na técnica no campo para prover porções e compostos estáveis e compostos úteis como compostos farmacologicamente aceitáveis e/ou compostos intermediários úteis na fabricação de compostos farmacologicamente aceitáveis.

A expressão "farmacologicamente aceitável" é empregada aqui para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo de julgamento médico importante, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxidez excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurado com uma razão de benefício/risco razoável.

Conforme aqui usado, "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos descritos onde o composto de origem é modificado ao fazer sais ácidos ou de base do mesmo.

Os termos "sal" e "sais" farmacologicamente aceitáveis podem se referir a sais básicos formados com bases inorgânicas e orgânicas. Tais sais incluem sais de amônio; sais de metal alcalino, tal como sais de lítio, sódio e potássio (que são preferidos); sais de metal alcalino-terroso, tal como sais de cálcio e magnésio; sais com bases orgânicas, tal como sais tipo amina (por exemplo, sal de dicicloexilamina, benztina, N-metil-D-glucamina e sais de hidrabramina); e sais com amino ácidos tal como arginina, lisina e similar; e zwitterions, os chamados "sais internos". Sais não-tóxicos, farmacologicamente aceitáveis, são preferidos, embora outros sais sejam também úteis, por exemplo, em isolamento ou purificação do produto.

Os termos "sal" e "sais" farmacologicamente aceitáveis também

incluem sais de adição ácidos. Esses são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes, tal como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou um ácido hidro-hálico tal como HCl ou HBr, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tal como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4
5 átomos de carbono que são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tal
10 como amino ácidos (por exemplo, ácido aspártico ou ácido glutâmico ou lisina ou arginina), ou ácido benzóico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tal como (C₁₋₄)alquila ou ácidos arilsulfônicos, que são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido metanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico.

15 Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto de origem que contém uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. Em geral, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livres desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido
20 apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em mistura dos dois; em geral, meios não-aquosos tal como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuja descrição é aqui incorporada a
25 título de referência.

Em todo o relatório, grupos e seus substituintes podem ser escolhidos por um versado na técnica no campo para prover porções e compostos estáveis e compostos úteis como compostos e/ou compostos intermediários farmacologicamente aceitáveis úteis em fabricação de compostos farmacologicamente aceitáveis.
30

Qualquer composto que possa ser convertido *in vivo* para prover o agente bioativo (isto é, o composto de fórmula I) é um pró-fármaco dentro

do escopo e do espírito da invenção.

O termo "pró-fármaco" significa um composto que, quando da administração a um indivíduo, sofre conversão química através de processos metabólicos ou químicos para dar um composto da fórmula e/ou um sal e/ou solvato do mesmo. Por exemplo, compostos contendo um grupo carbóxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como pró-fármacos ao serem hidrolisados no corpo para dar compostos de fórmula *per se*. Tais pró-fármacos são de preferência administrados oralmente uma vez que hidrólise em muitos casos acontece principalmente sob a influência das enzimas digestivas. Administração parenteral pode ser usada onde o éster *per se* é ativo, ou naqueles casos onde hidrólise acontece no sangue.

O termo "pró-fármacos" conforme aqui empregado inclui ésteres e carbonatos formados através da reação de uma ou mais hidroxilas de compostos de fórmula I com agentes de acilação substituídos por alquila, alcóxi ou arila empregando procedimentos conhecidos daqueles versados na técnica para gerar acetatos, pivalatos, metilcarbontaos, benzoatos e similar.

Várias formas de pró-fármacos são bem conhecidas na técnica e são descritas em

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth e outros, Cap. 31 (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson e H. Bundgaard, eds. Cap. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); e
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa e Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

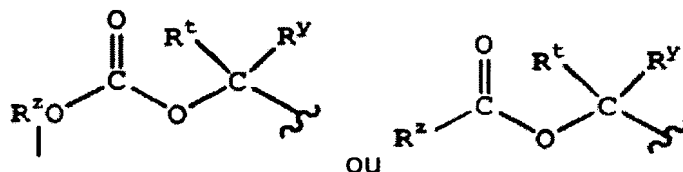
As ditas referências são aqui incorporadas a título de referência.

Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos de fórmula (I) incluem C₁₋₆alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆alcanoiloxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, acetoximetila, pivaloilo-ximetila ou propionilo-ximetila, C₁₋₆alcoxicarboniloxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, metoxicarbonilo-ximetila ou etoxicarbonilo-ximetila, glicilo-ximetila, fenilgli-

ciloximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos usados, por exemplo, na técnica de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados através de técnicas convencionais conhecidas no campo.

5 Exemplos de éster de pró-fármaco incluem os grupos que seguem:

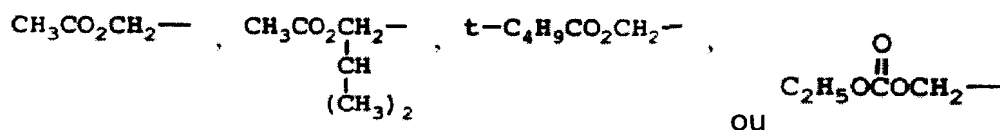
(1-alcanoiloxi)alquila tal como,



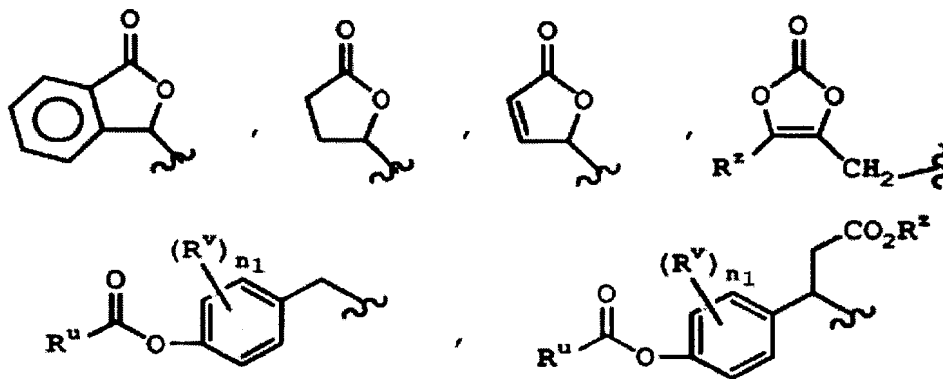
onde

10 R^z , R^t e R^y são H, alquila, arila ou arilalquila; no entanto, R^zO não pode ser HO.

Exemplos de tais ésteres de pró-fármaco incluem



Outros exemplos de ésteres de pró-fármacos adequados incluem



onde

15 R^z pode ser H, alquila (tal como metila ou t-butila), arilalquila (tal como benzila) ou arila (tal como fenila); R^v é H, alquila, halogênio ou alcóxi, R^u é alquila, arila, arilalquila ou alcóxi e n_1 é 0, 1 ou 2.

O termo "tautômero" refere-se a compostos da fórmula I e seus

sais que podem existir em sua forma tautomérica, onde átomos de hidrogênio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. Deve ser compreendido que todas tais formas tautoméricas, na medida em que elas possam existir, estão incluídas na invenção.

Ainda, compostos de fórmula I são, subsequente à sua preparação, de preferência isolados e purificados para obter uma composição contendo uma quantidade em peso igual a ou maior do que 99% de composto de fórmula I (composto I "substancialmente puro"), que é então usado ou formulado conforme aqui descrito. Tais compostos "substancialmente puros" da fórmula I são também compreendidos aqui como parte da presente invenção.

Todos os estereoisômeros dos compostos da presente invenção são compreendidos, ou em mistura ou em forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos em qualquer um dos átomos de carbono incluindo qualquer um dos substituintes R e/ou exibem polimorfismo. Consequentemente, compostos de fórmula I podem existir em formas enantioméricas, ou diastereoméricas, ou em misturas das mesmas. Os processos para preparação podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereômeros como materiais de partida. Quando pró-fármacos diastereoméricos ou enantioméricos são preparados, eles podem ser separados através de métodos convencionais, por exemplo, cristalização cromatográfica ou fracional.

"Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz. A presente invenção pretende concretizar compostos estáveis.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" pretende incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes

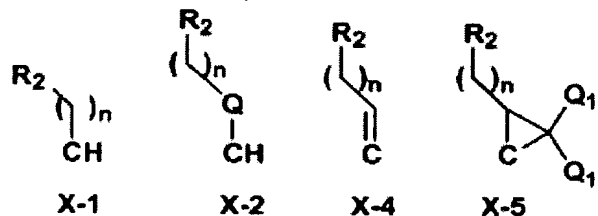
ativos eficazes para tratar ou prevenir diabetes e/ou obesidade.

Conforme aqui usado, "tratando" ou "tratamento" compreende o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui: (a) prevenção do estado de doença de acontecer em um mamífero, em particular quando tal mamífero é predisposto ao estado de doença, mas não foi ainda diagnosticado como tendo-a; (b) inibição do estado de doença, isto é, parada de seu desenvolvimento; e/ou (c) alívio do estado de doença, isto é, causando regressão do estado de doença.

SÍNTESE

Compostos de fórmulas I e la podem ser preparados conforme mostrado nos esquemas de reação e na descrição dos mesmos que seguem, bem como procedimentos de literatura relevantes que podem ser usados por um versado na técnica. Reagentes e procedimentos exemplares para essas reações aparecem daqui em diante nos Exemplos de trabalho. Proteção e desproteção nos Esquemas abaixo podem ser realizadas através de procedimentos geralmente conhecidos na técnica (vide, por exemplo, Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição, 1999 Wiley).

A síntese de compostos amida de fórmula I onde X =

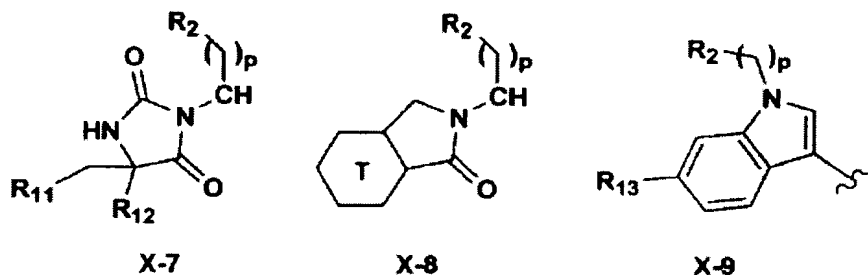


ou ligado

x-6

20

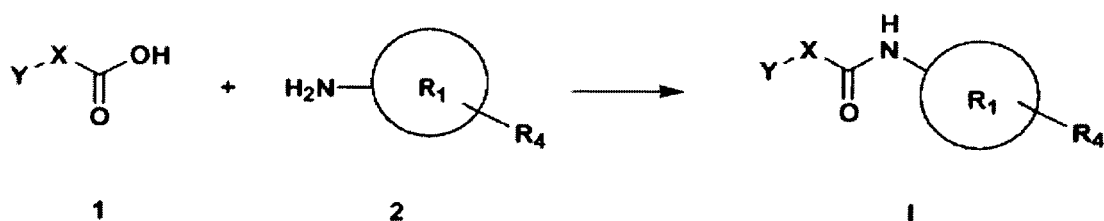
e quando Y está ausente,



é descrita no Esquema 1. O ácido carboxílico 1 é acoplado com amina 2 se-

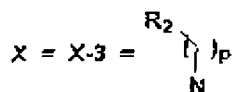
guido por condições de literatura padrão, tal como: (1) o uso de cloreto de oxalila com DMF catalítico para formar o intermediário cloreto ácido seguido por reação subsequente com amina 2 na presença de uma base amina; ou (2) tratamento de uma mistura de 1 e 2 com um reagente de acoplamento tal como DEPBT (Li e outros, *Org. Lett.*, 1999, 1:91). Onde o anel heteroaromático R_1 for mostrado no Esquema 1 e em todos os esquemas subsequentes descritos abaixo, os substituintes de anel opcionais R_5 e R_6 podem estar presentes.

ESQUEMA 1



Procedimentos para a síntese de exemplos pertinentes de ácido carboxílico I podem ser encontrados na literatura (referências incluem os, mas não estão limitadas aos, Pedidos de Patente Internacionais PCT que seguem: X-1, WO 2000/058293, WO 2001/083465, WO 2001/085706, WO 2001/085707, WO 2002/046173, WO 2003/095438, WO 2004/052869, WO 2004/072031, WO 2004/063194, WO 2004/072066, WO 2005/103021, WO 2006/016194, WO 2006/016174, WO 2006/016178; para X-2, WO 2002/008209, WO 2004/063194; para X-4, WO 2001/044216, WO 2004/072031, WO 2004/072066, WO 2004/063194, WO 2002/014312, WO 2005/103021, WO 2006/016194; para X-5, WO 2004/063179; para X-6, WO 2003/000262, WO 2003/000267, WO 2003/080585, WO 2003/015774, WO 2004/045614, WO 2004/046139, WO 2004/076420, WO 2005/121110; WO 2006/040528, WO 2006/040529, WO 2006/125972, WO 2007/007040, WO 2007/007041, WO 2007/007042, WO 2007/0017649; para X-7, WO 2001/083478; para X-8, WO 2002/048106; para X-9, WO 2004/031179.

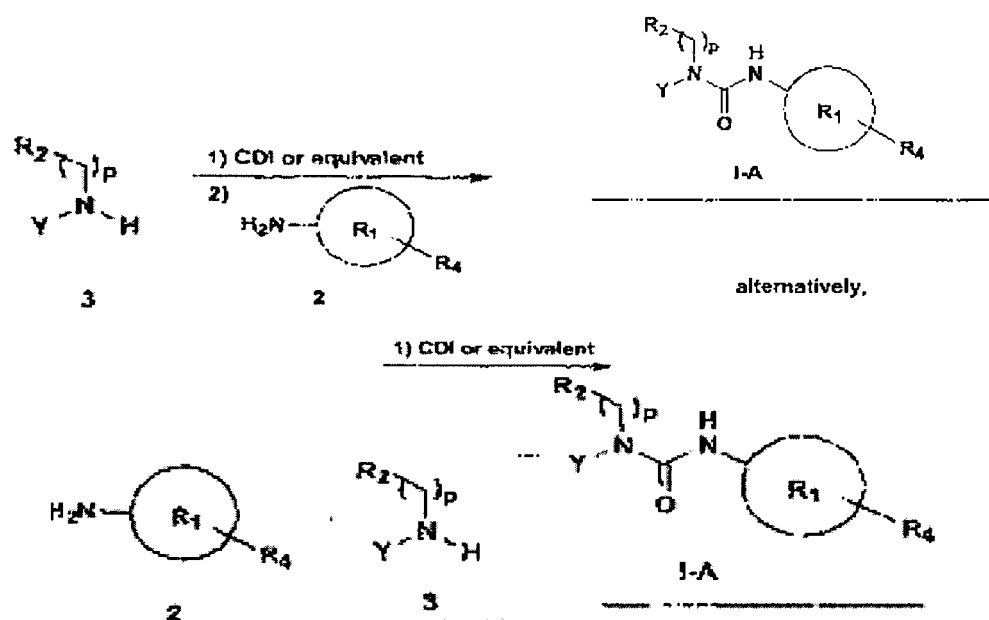
A síntese de compostos uréia de fórmula I onde



é descrita no Esquema 2. A amina 3 pode ser tratada com um reagente tal como carbonildiimidazol, 4-nitrofenilcloroformato, fosgênio ou um derivado de fosgênio tal como difosgênio ou trifosgênio, seguido pela adição de amina 2 para dar o produto uréia desejado de fórmula I. Alternativamente, amina 2

5 pode ser primeiro tratada com um reagente tal como carbonildiimidazol (ou outros reagentes similares conforme acima descrito), seguido pela adição de amina 3 para prover uréias de fórmula I-A.

Esquema 2



Procedimentos para a síntese de exemplos pertinentes de amina

10 3 estão disponíveis na literatura (referências incluem Pedidos Int. PCT WO 2003/055482 e WO2004/002481; e Castellano e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15:1501).

O Esquema 3 descreve uma abordagem geral para a síntese de amina 2A onde

15 $R_4 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$

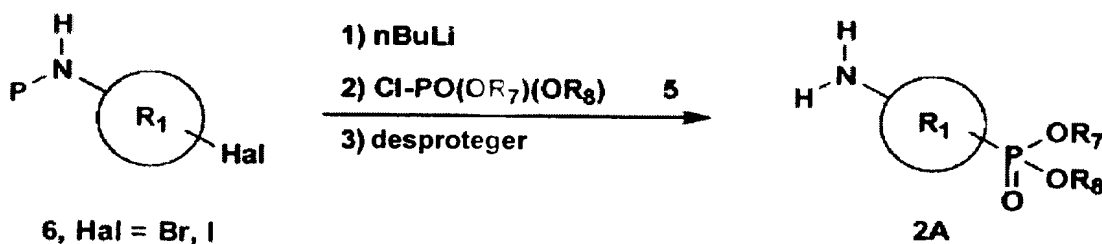
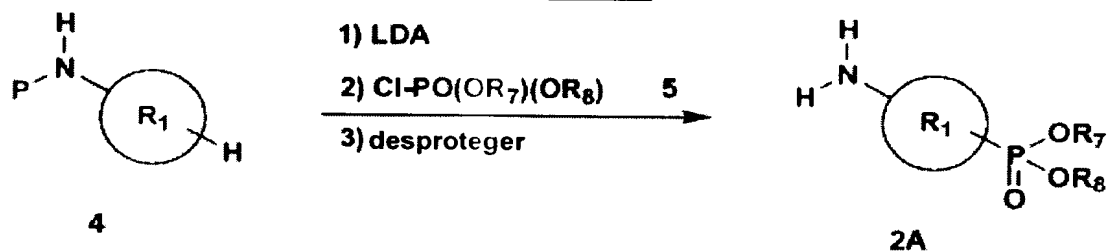
Z = ligação

m e n = 0

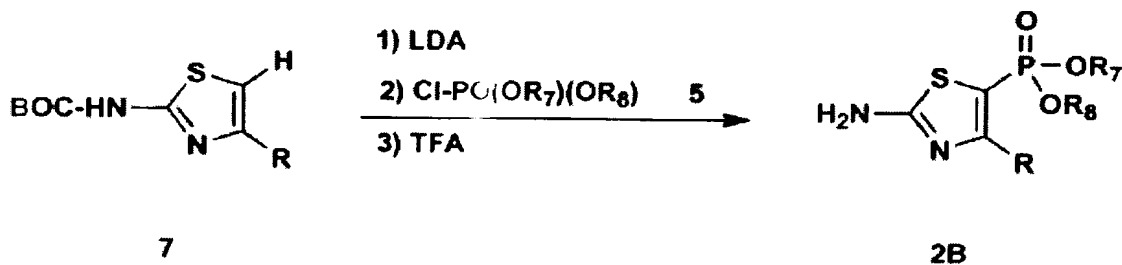
isto é, onde o grupo fosfonato resultante é diretamente ligado ao anel heteroaromático, R_1 . Uma heteroarila amino substituída protegida 4 com um

substituinte hidrogênio adequadamente ativado é desprotonada com uma base forte tal como LDA ou n-butilítio. O ânion resultante é reagido com um dialquilclorofosfato 5 resultando em ligação direta do grupo fosfonato a R₁. Remoção dos grupos de proteção provê amina 2A. Alternativamente, a heteroarila halo-substituída 6 pode ser também convertida no mesmo intermediário aniônico através de troca de halogênio-metal através de reação com uma base tal como n-butilítio. Esta abordagem pode ser também estendida para a síntese de ácidos fosfônicos através do uso de um reagente tal como N,N-dietilclorometilfosfonamida para reagir com o intermediário ânion (Rumthao e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14:5165-5170). Como um exemplo, a tiazol amina protegida 7 pode ser desprotonada conforme mostrado no Esquema 3 usando uma base tal como LDA ou n-BuLi e fosfonilada conforme descrito para dar, após desproteção, tiazol amina 2B substituída com fosfonato (South et al., *J. Het. Chem.*, 1991, 28:1017).

ESQUEMA 3



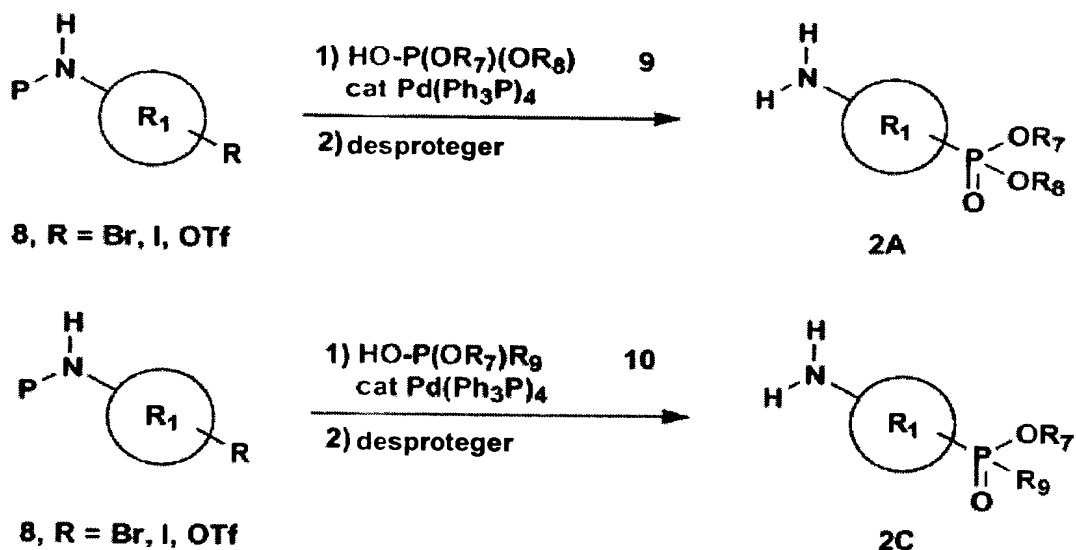
por exemplo



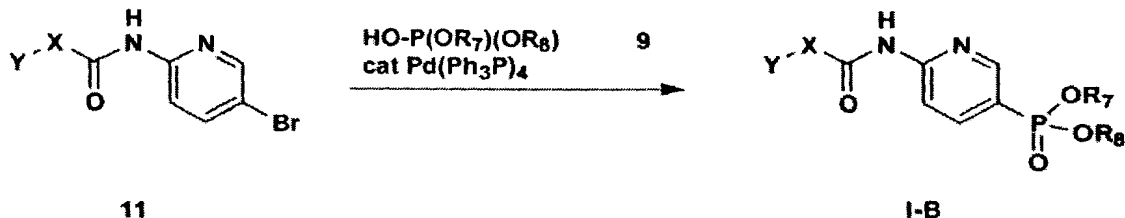
As reações descritas no Esquema 3 acima e Esquemas 4, 5, 6, 7 e 8 abaixo podem ser também conduzidas em compostos onde o grupo Y-X-CO- já foi acilado para a amina 2 e onde a química é permitida por estrutura compatível em Y-X-CO- e/ou o uso de grupos de proteção apropriados.

5 O Esquema 4 descreve outra abordagem para a síntese de amina 2A. A heteroaril amina 8 desprotegida contendo um substituinte tal como bromo, iodo ou triflato é acoplada a dialquilfosfito 9 na presença de uma quantidade catalítica de catalisador de paládio(0), tal como tetracis-trifenilfosfino paládio(0) para prover, após desproteção, a heteroaril amina 2A substituída por fosfonato (Hirao e outros, *Synthesis*, 1981, 56-57). O uso do reagente 10 na presente reação provê o fosfinato 2C correspondente (Rumthao e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14:5165-5170). Como um exemplo, a reação entre a bromo piridina 11 e o dialquilfosfito catalisada por $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ provê o composto I-B piridina fosfonilado. O composto 11 é obtido acoplando ácido 1 a 5-bromo-2-aminopirazina da maneira descrita no Esquema 1.

ESQUEMA 4



por exemplo



O Esquema 5 descreve a síntese de compostos de fórmula I onde

$R_4 = \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z-(CH}_2\text{)}_m\text{-PO(OR}_7\text{)(OR}_8\text{)}$

Z = alceno ou etileno

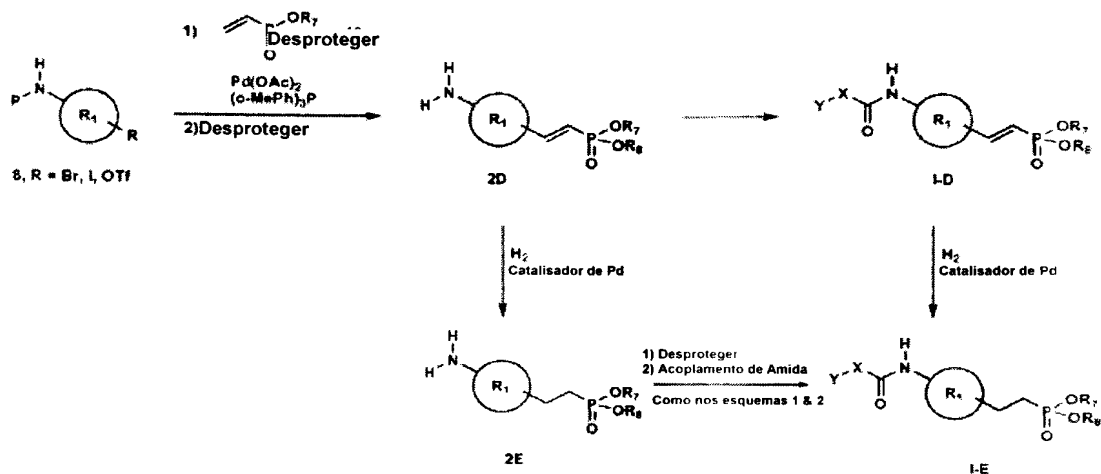
5 m e n = 0

então conectando o grupo fosfonato ao anel heteroaromático com um ligante de dois carbonos. Uma heteroaril amina 8 adequadamente protegida é acoplada a fosfonato de vinila 12 na presença de uma quantidade catalítica de catalisador de Pd(II) tal como Pd(OAc)₂ e ligante fosfina tal

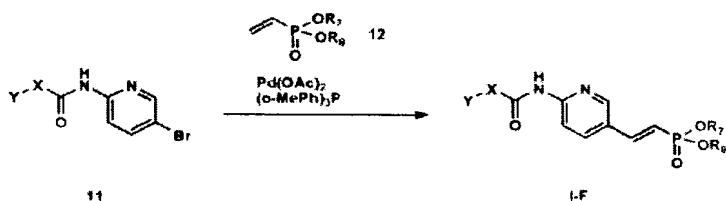
10 como tri-o-tolilfosfina para dar um produto de intermediário vinil fosfonato protegido (Xu e outros, *Synthesis*, 1983, 556-558). Remoção de grupos de proteção dá a vinil fosfato amina 2D que é convertida em I-D, o composto correspondente de fórmula I onde Z = alceno (vinila) através da maneira descrita nos Esquemas 1 e 2. Hidrogenação na presença de Pd(0) catalítico

15 de 2D e 1D provê os compostos fosfonato ligados a etileno (dois carbonos) correspondentes, 2E e 1-E. Conforme mencionado antes, essas transformações podem ser conduzidas em um intermediário completamente elaborado tal como conversão descrita de aminopirazino amida 11 no produto pirazina I-F substituída por vinil fosfonato.

ESQUEMA 5



por exemplo



O Esquema 6 descreve a síntese de compostos de fórmula I onde os grupos fosfonato ou fosfinato em R_4 são incorporados usando reações

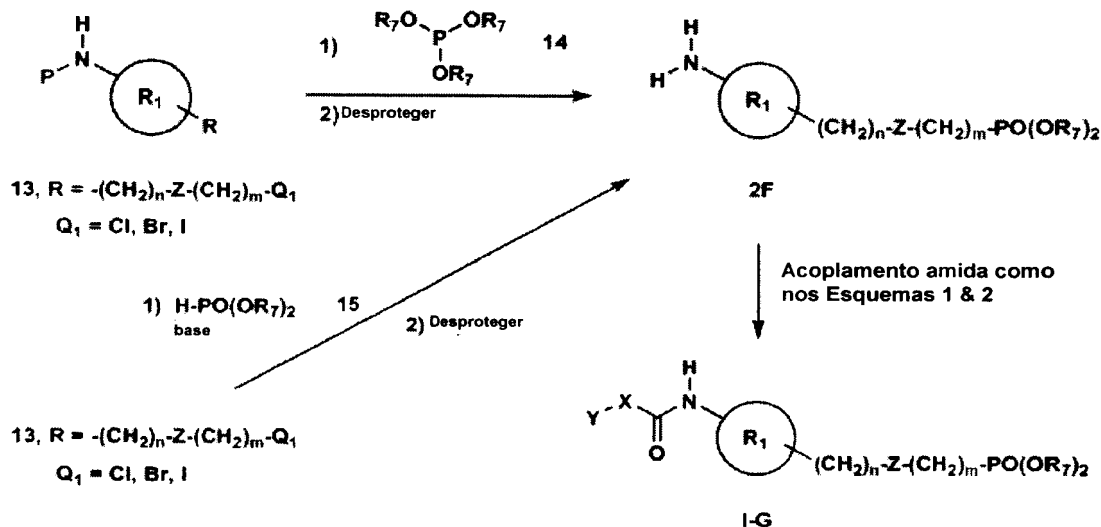
5 Arbusov (Engel, R., *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, 1992 [Marcel Dekker]) ou Michaelis-Becker (Engel, R., *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, 1992 [Marcel Dekker]). Na reação Arbusov, o haleto de alquila 13 é aquecido com a trialquilfosfina 14 para dar, após remoção dos grupos de proteção, amina 2F. Amina 2F é convertida em compostos de fórmula IG

10 através de meios descritos nos Esquemas 1 e 2. Quando realizada usando $R_9\text{P}(\text{OR}_7)_2$ ao invés do trialquilfosfito 14, o produto de éster fosfínico correspondente é obtido (isto é, onde $R_4 = -(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-PO-(R}_9)(\text{OR}_7)$ (Kapus-tin e outros, *Org. Lett.*, 2003, 5:3053-3057). Na reação Michaelis-Becker,

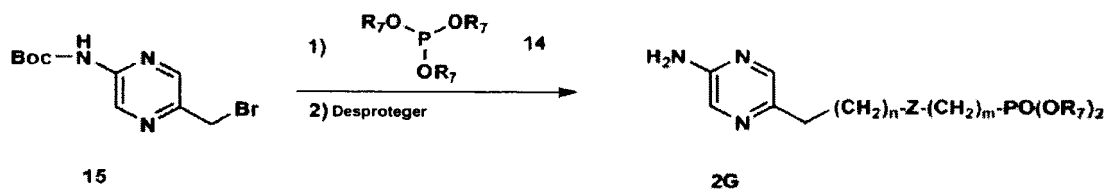
15 composto 13 é reagido com dialquilfosfito 15 na presença de base para dar, após remoção de grupos de proteção, amina 2F. Amina 2F pode ser convertida em compostos de fórmula I-G através de meios descritos nos Esquemas 1 e 2. Como um exemplo, a 5-bromometilpirazina Boc-protégida pode ser aquecida com trialquilfosfito 14 para dar, após remoção do grupo Boc, a pirazino amina substituída com fosfonometil 2G, que pode ser convertida nos

compostos de fórmula I conforme acima descrito.

ESQUEMA 6

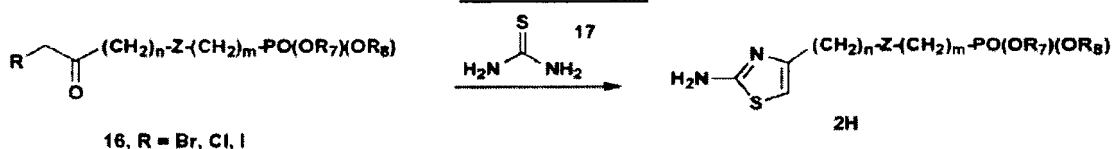


por exemplo



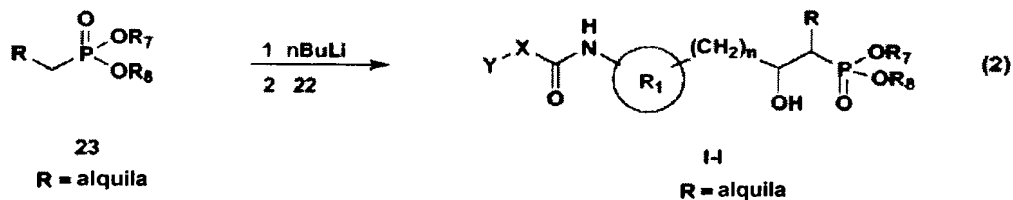
- O Esquema 7 descreve os compostos de síntese de fórmula I
- 5 onde o anel heteroaromático R_1 é um tiazol. Neste esquema, o grupo fosfato ou fosfinato é incorporado a um precursor acíclico para a formação do anel heteroaromático. Em uma síntese tiazol Hantzsch padrão, halocetona 16 reage com tiouréia 17 para formar 2-aminotiazol 2H 4-substituída. Como um exemplo, ácido acetilfosfônico 18 é tratado com bromo para formar a α -halocetona 19. A reação de 19 com tiouréia 17 dá o 5-fosfono-2-aminotiazol 2I (Ohler e outros, *Chem. Ber.*, 1984, 117:3034-3047). Os aminotiazóis 2H e
- 10 2I podem ser convertidos em compostos de fórmula I através de meios descritos nos Esquemas 1 e 2.

ESQUEMA 7

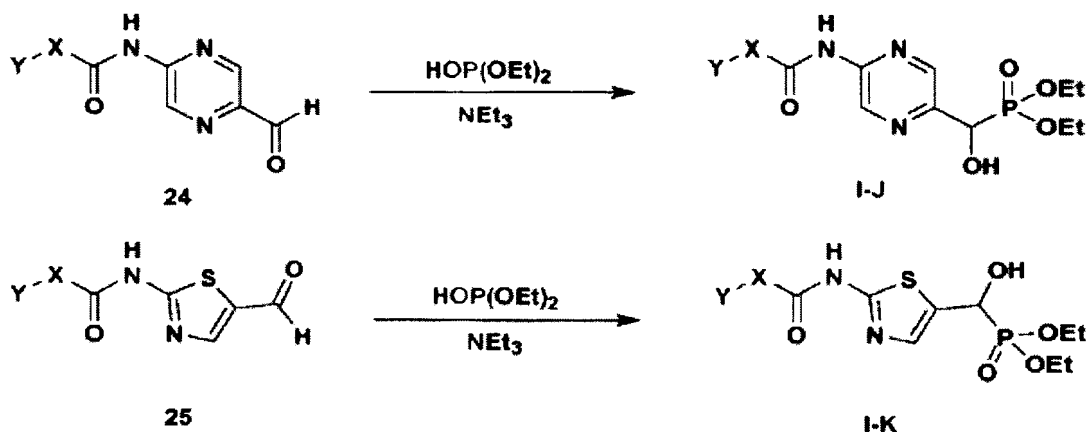


- 15 por exemplo

15 outros, *Synthesis*, 1984, 691-694), representando um composto de fórmula I onde $Z = \text{CH}(\text{OH})$, $n = 0, 1, 2$ e $m = 1$. Como exemplos a pirazina 24 e o tiazol 25 são convertidos conforme mostrado para os hidroxifosfonatos correspondentes, I-J e I-K.

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Y}-\text{X}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO} & \xrightarrow[\text{9}]{\text{HO-P(OR}_7\text{)(OR}_8\text{)}} & \text{Y}-\text{X}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OH})\text{P(OR}_7\text{)(OR}_8\text{)} \\
 \text{22} & & \text{I-H}
 \end{array}
 \quad (1)$$


20 por exemplo



O Esquema 9 descreve a síntese de compostos de fórmula I onde

$\text{R}_4 = -(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_m-\text{PO}(\text{OR}_7)(\text{OR}_8)$

$\text{Z} = \text{CH}(\text{OR}_9)$

5 $m = 0$

$n = 0, 1, 2$

isto é, compostos onde R_4 contém um metileno substituído por alcóxi [$\text{Z} = \text{CH}(\text{OR}_9)$] posicionado entre o anel heteroaromático R_1 e o grupo fosfonato.

Na equação (1), os grupos hidroxil fosfonato do Esquema 8 podem ser alquilados com haletos de alquila ativos adequados 26 para dar os alfa-alcóxi fosfonatos I-L (Wroblewski e outros, *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13:845-

850). Alternativamente, a equação (2) mostra a reação de inserção catalisada por ródio de álcoois 28 com alfa-diazo fosfonatos 27 que também provê compostos I-L (Cox, G. e outros, *Tetrahedron*, 1994, 50:3195-3212; Moody,

15 C. e outros, *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, 12:1657-1661). A preparação de alfa-diazo fosfonatos 28 foi descrita através de transferência diazo direta para a cetona correspondente 29a (Regitz, M., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 9:3171-

3174). Alternativamente, os diazo fosfonatos 28 podem ser obtidos através de decomposição catalisada com base das alfa-toluenossulfonilidrazidas

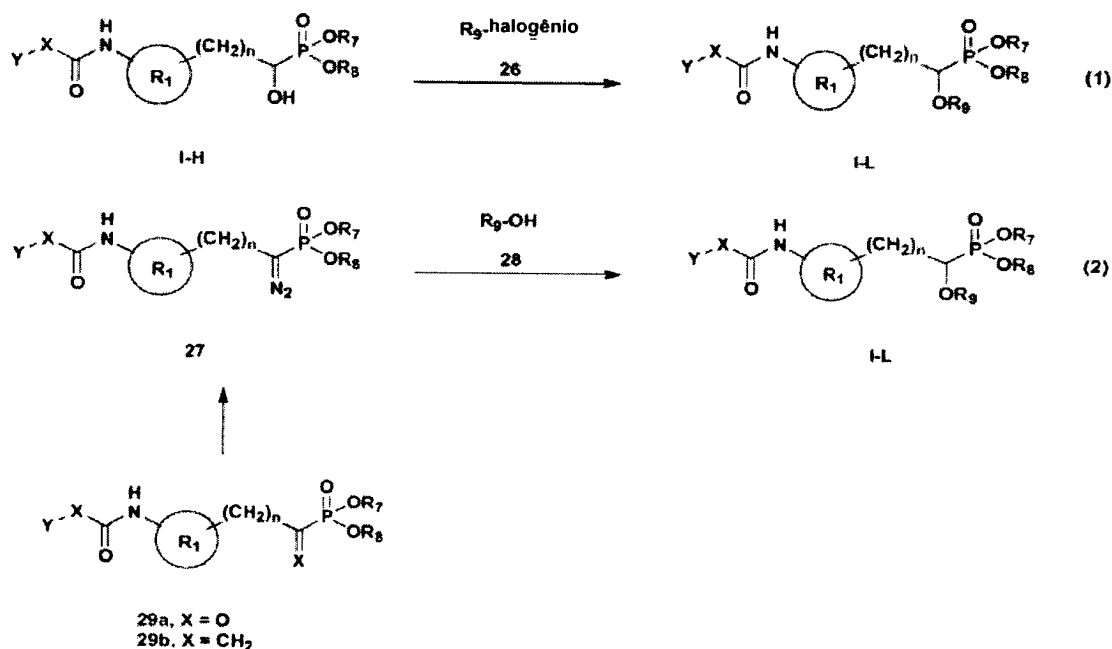
20 derivados dos ceto fosfonatos 29b correspondentes (Marmor, R. e outros, *J. Org. Chem.*, 1971, 36:128-136). Os alfa-ceto fosfonatos 29a podem ser sintetizados diretamente de alfa-hidroxi fosfonatos (I-H) através de oxidação

usando um reagente tal como CrO_3 (Kaboudin, B. e outros, *Tetrahedron*

Lett., 2000, 41:3169-2171). Alternativamente, a reação Arbusov entre um cloreto ácido e trialquilfosfito dá o alfa-ceto fosfonato correspondente (Marmor, R., e outros, *J. Org. Chem.*, 1971, 36:128-136). Métodos para a síntese de fosfonatos tal como 29a foram descritos acima.

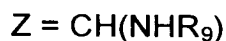
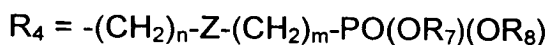
5

ESQUEMA 9



O Esquema 10 descreve a síntese de compostos de fórmula I

onde



10 $m = 0$

$n = 0, 1, 2$

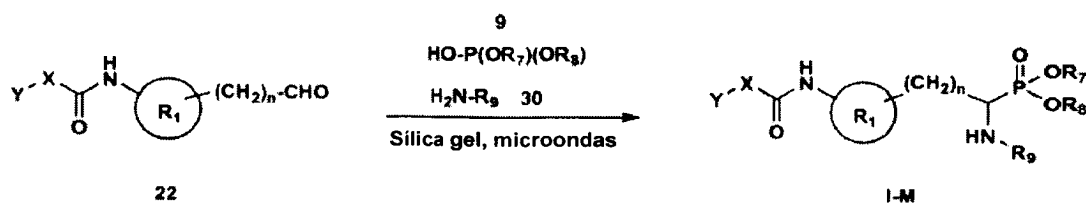
isto é, compostos onde R_4 contém um metileno substituído com amino [$Z = CH(NHR_9)$] posicionado entre o anel heteroaromático R_1 e o grupo fosfonato.

No Esquema 10, aldeído 22 pode ser reagido com um dialquilfosfito 9 e amina 30 para dar o fosfonato substituído com alfa-amino I-M através da condução da reação na presença de sílica gel e irradiação de microondas (Zhan e outros, *Chem. Lett.*, 2005, 34:1042-1043). Outros métodos envolvem a pré-formação da imina correspondente resultante da condensação do aldeído 22 e amina 30, que é seguida pela reação com o dialquilfosfito 9 na presença

de vários catalisadores tal como ácidos Lewis (Laschat e Kunz, *Synthesis*, 1992, 90). Ainda, outros catalisadores podem ser usados para a síntese de um recipiente descrita no Esquema 10 (por exemplo, uso de Sml_2 é descrito em Xu e outros, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 4728).

5

ESQUEMA 10



O Esquema 11 descreve a síntese de compostos de fórmula I onde

$R_4 = \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-PO(OR}_7\text{)R}_9$

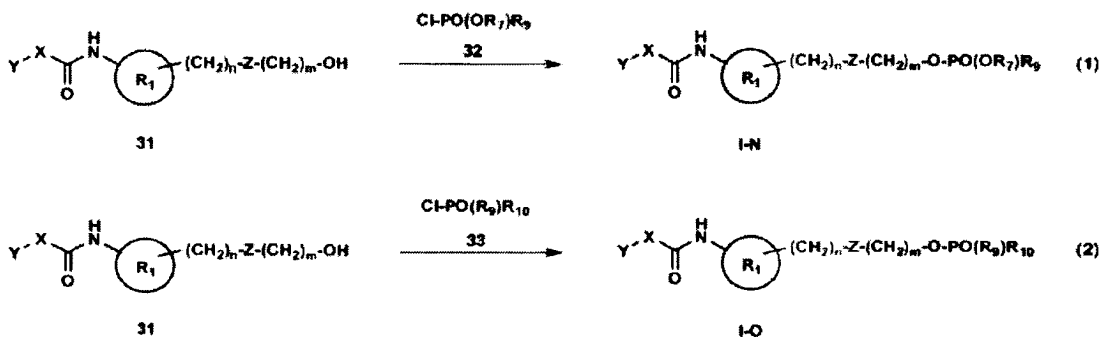
e $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{Z-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-PO-R}_9\text{R}_{10}$.

10

Reação do precursor de álcool 31 com um cloreto de fosfonila 32 ou cloreto de fosfinila 33 na presença de uma base tal como piridina ou trietilamina dá o composto fosfonato I-N (equação 1) ou o composto fosfinato I-O (equação 2). Em adição à reação mostrada para a síntese de fosfonatos I-N, outros métodos incluem a esterificação direta de um ácido fosfônico ou o uso da reação Mitsunobu (Saady e outros, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:2239-2242). A preparação de ésteres fosfínicos de ácido dimetilfosfínico (I-O onde R_9 e $R_{10} = \text{Me}$) foi descrita usando cloreto de dimetilfosfinila e tetrazol na presença de piridina para produzir um fosfinil tetrazolídeo intermediário (Pedido de Patente Internacional PCT WO2000/078763).

20

ESQUEMA 11



O Esquema 12 descreve a síntese de compostos de fórmula I

onde

$R_4 = -(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-O-PO(OR}_7\text{)R}_9$

e $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-O-PO-(R}_9\text{)R}_{10}$,

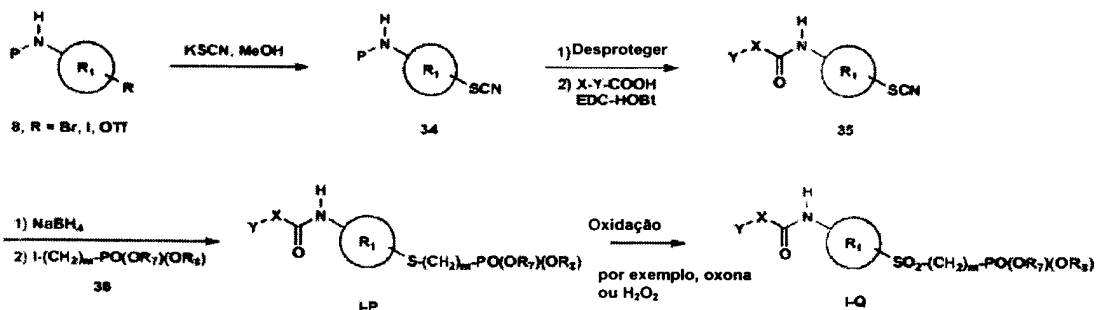
e $Z = \text{S}$ ou SO_2 ,

5 e $m = 1$ ou 2 ,

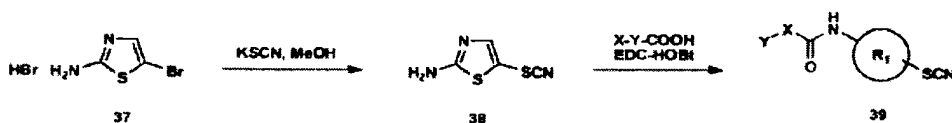
e $n = 0, 1$ ou 2 .

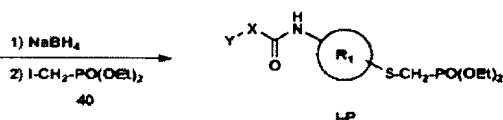
Reação de um intermediário heteroaromático 8 substituído por halogênio adequadamente ativado com tiocianato de potássio dá o intermediário tiocianato 34. Neste ponto, grupos de proteção podem ser removidos e o composto amino heteroaromático resultante acoplado com ácido 1 usando meios padrão tal como EDC-HOBt para dar intermediário 35. Tratamento de tiocianato 35 com NaBH_4 dá o intermediário diol correspondente que é alquilado com o haleto 36 substituído para dar compostos de fórmula I onde $Z = \text{S}$ (I-P). Tratamento do produto I-P com agentes de oxidação tal como peróxido de hidrogênio ou oxona dá compostos de fórmula I onde $Z = \text{SO}_2$ (I-Q). Como um exemplo, tratamento do sal de HBr de 2-amino-5-bromotiazol (37) com, por exemplo, tiocianato de potássio, dá tiocianato 38. O produto aminotiocianato é acilado com ácido 1 usando meios padrão para dar a amida 39. Redução do grupo tiocianato de 39 com um reagente tal como NaBH_4 , seguido por alquilação do tiol livre resultante com iodometil fosfonato 40 dá compostos fosfonato de fórmula I onde $Z = \text{S}$, $m = 1$ e $n = 0$ (I-P).

ESQUEMA 12



por exemplo,





O Esquema 13 descreve a síntese de compostos de fórmula I onde

$R_4 = \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---O---PO(OR}_7\text{)R}_9$

e $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---O---PO---(R}_9\text{)R}_{10}$,

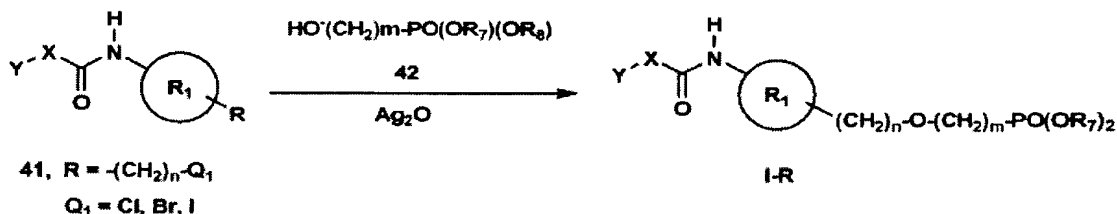
5 e $Z = \text{O}$,

e $m = 1$ ou 2 ,

e $n = 1$ ou 2 .

Reação de um intermediário heteroaromático 41 substituído por halogênio adequadamente ativado com o intermediário fosfonato 42 substituído por hidróxi na presença de óxido de prata dá I-R, o composto fosfonato de fórmula I onde $Z = \text{O}$, $m = 1$ ou 2 e $n = 1$ ou 2 (Flor e outros, *J. Med. Chem.*, 1999, 42:2633-2640).

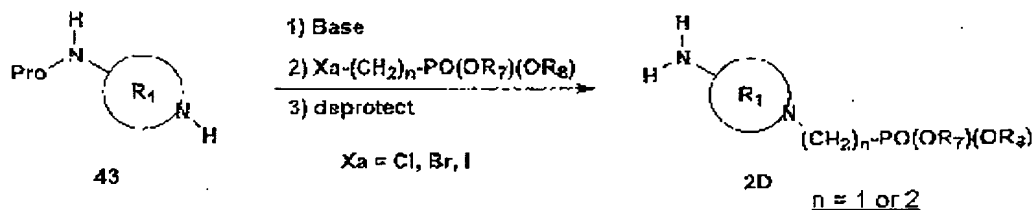
ESQUEMA 13



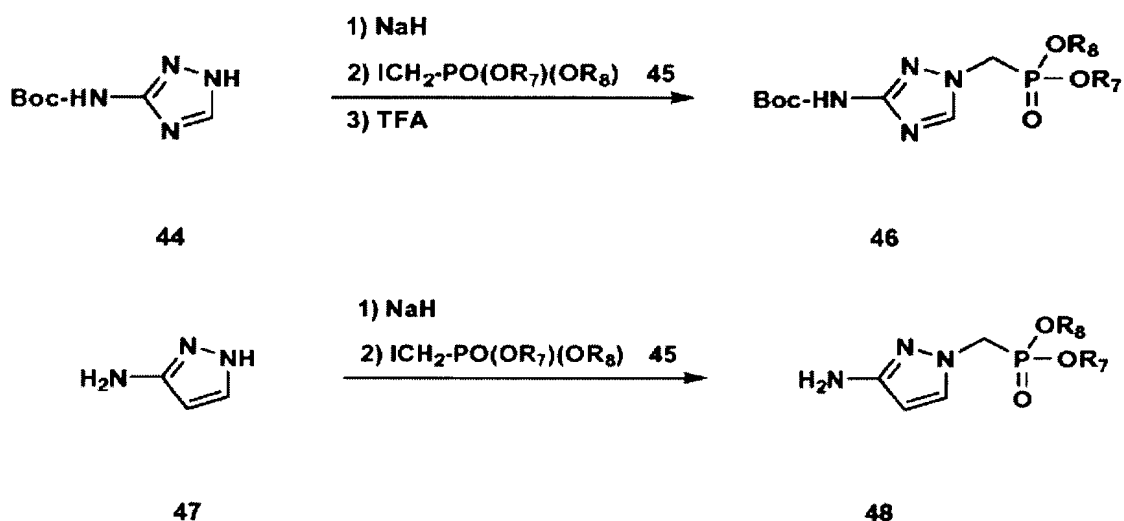
O Esquema 14 descreve uma síntese geral de amina 2D, onde a porção fosfonato ou fosfinato (aqui ilustrada por um fosfonato) é ligada ao heterociclo R_1 por um átomo de nitrogênio ao invés de um átomo de carbono. Um (Pro)amino-heterociclo protegido tal como 43 pode ser desprotonado com uma base seguido por alquilação com um haleto apropriado contendo a porção fosfonato/fosfinato seguido por desproteção para dar amina 2D. Isto é ilustrado pelo exemplo do triazol 44 N-Boc protegido, que é desprotonado com uma base (por exemplo, NaH), então alquilado com um iodometil fosfonato 45. Desproteção do grupo N-Boc então dá o aminotriazol fosfonato 46. Por outro lado, em certos casos, o amino-heterociclo não precisa ser protegido, conforme ilustrado no caso do pirazol 47, que pode ser desprotonado com uma base tal como K_{OT}Bu e alquilado de preferência no nitrogênio do

anel com eletrófilos tal como iodometil fosfonato 45 para formar produto 48.

ESQUEMA 14



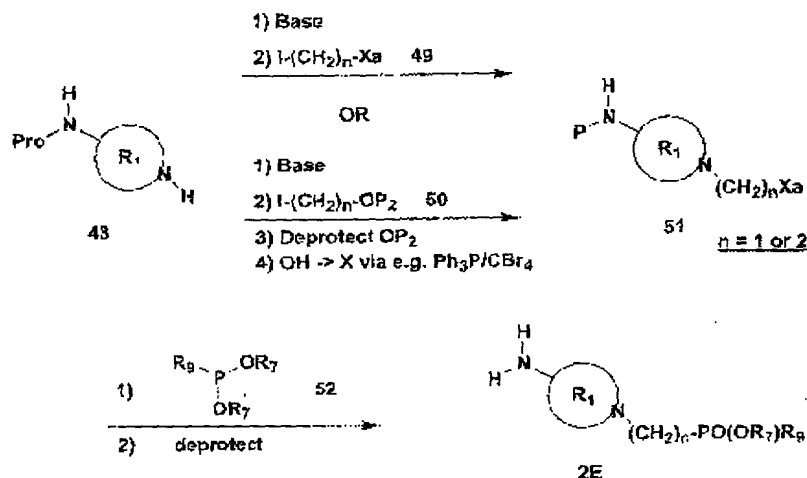
por exemplo



- Uma abordagem representativa alternativa para fosfonatos/fosfinatos N-alquilados é mostrada no Esquema 15. Amina 43 pode ser desprotonada com uma base apropriada e reagida com um iodo tal como 49 (contendo um grupo funcional Xa, por exemplo, Cl, Br, Ots) para dar o heterociclo N-alquilado 51. Alternativamente, amina pode ser reagida com iodo tal como 50 (contendo, por exemplo, um grupo hidroxila protegido OP_2 , que pode ser subsequentemente desprotegido e convertido em um haleto através de métodos conhecidos, por exemplo, $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$) para prover o heterociclo 51 N-alquilado. Este intermediário pode então ser reagido ou com trialkilfosfato (reação Arbusov) conforme descrito no Esquema 6 para prover um fosfonato ou conforme mostrado aqui. Quando haleto 51 é reagido com fosfonito 52, o produto é o éster fosfínico correspondente 2E (referência: Kapustin e outros, *Org. Lett.*, 2003, 5:3053-3057).

ESQUEMA 15

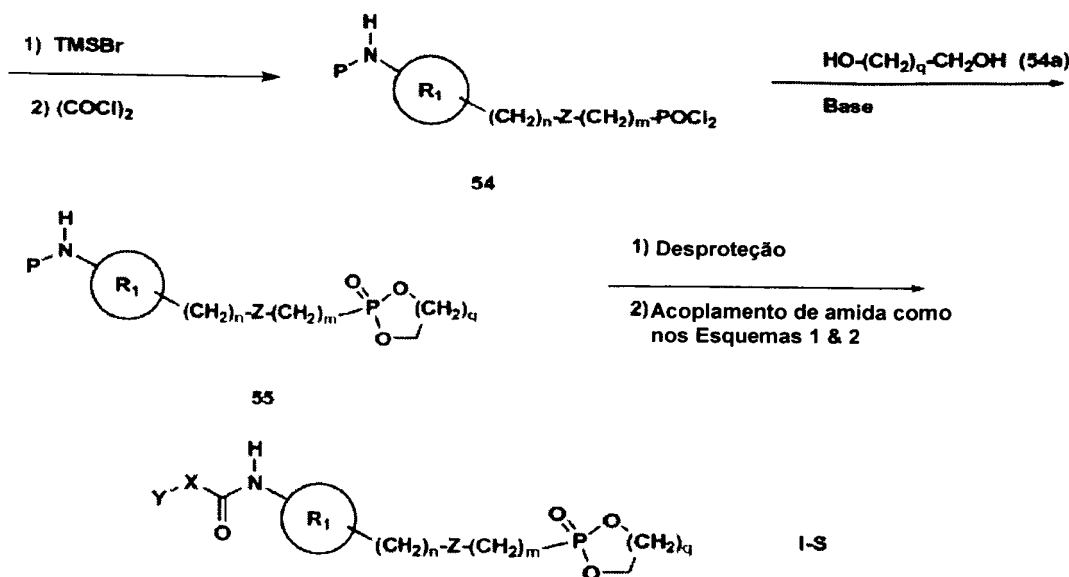
10012



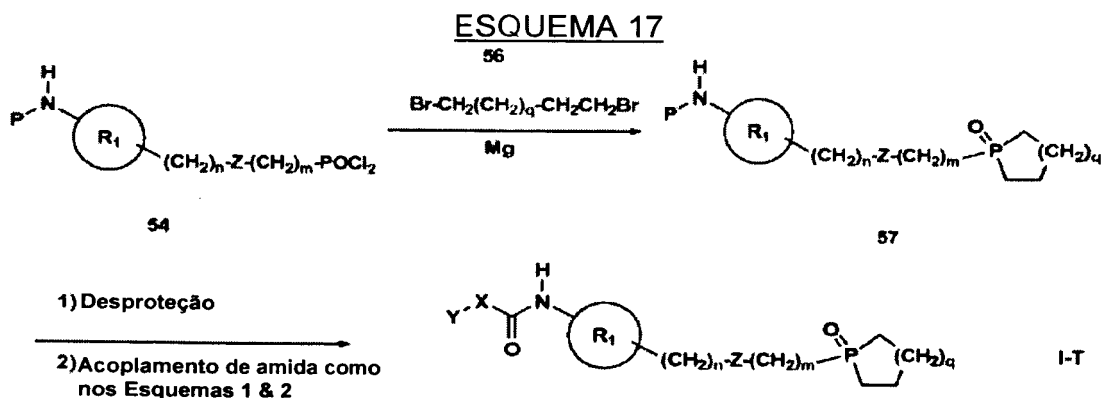
O Esquema 16 descreve a síntese de compostos de fórmulas I-S que contêm ésteres de fosfonato cíclicos. O diéster de fosfonato de amina intermediária 2F é protegido (por exemplo, como um terc-butil carbamato ou como um benzil carbamato) para dar o fosfonato 53, que é desalquilado com um agente tal como bromotrimetilsilano. O éster do ácido bris-trimetilsilil fosfônico resultante é reagido diretamente com cloreto de oxalila para dar o dicloreto de fosforila 54. O intermediário 54 é convertido no fosfonato cíclico 55 desejado através de reação com um diol apropriado 54a na presença de uma base (referência: Notter e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17:113-117). Desproteção de 55 dá a amina correspondente, que é então prontamente convertida em compostos de fórmula I-S através dos métodos previamente descritos nos Esquemas 1 e 2.

ESQUEMA 16





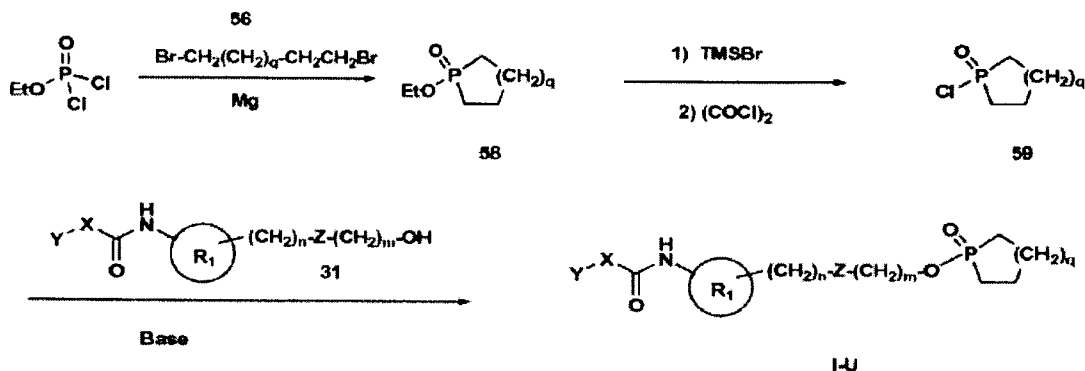
5 Similarmente, o Esquema 17 descreve a síntese de compostos de fórmula I-T que contêm óxidos de fosfina cíclicos. O dicloreto de fosforila 54 pode ser reagido com um reagente Grignard formado a partir de dibrometo 56 e magnésio para prover o óxido de fosfina cíclico 57 (ref.: R. Polniaszek e outros, *J. Org. Chem.*, 1991, 56:3137-3146). Desproteção de 57 dá a amina correspondente, que é então convertida nos compostos de fórmula I-T através dos métodos previamente descritos nos Esquemas 1 e 2.



10 O Esquema 18 descreve a síntese de compostos de fórmula I-U que contêm fosfinatos cíclicos. Etil diclorofosfato é reagido com um reagente Grignard formado de um dibrometo 56 e magnésio para dar o éster de fosfinato cíclico 58 (ref: R. Polniaszek e outros, *J. Org. Chem.*, 1991, 56:3137-3146). O éster 58 é desalquilado (por exemplo, com bromotrimetilsilano). O éster do ácido trimetilsilil fosfônico resultante é reagido diretamente com um

agente de cloração (por exemplo, cloreto de oxalila) para dar o cloreto de fosforila 59, que é então reagido com álcool 31 na presença de uma base para dar compostos de fórmula I-U.

ESQUEMA 18



5 UTILIDADES E COMBINAÇÕES

A. Utilidades

Os compostos da presente invenção possuem atividade como acentuadores de atividade da enzima glicocinase e, então, podem ser usados no tratamento de doenças associadas com atividade de glicocinase.

- 10 Deste modo, os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, de preferência humanos, para o tratamento de uma variedade de condições e distúrbios, incluindo, mas não limitado a, tratamento, prevenção ou diminuição da progressão de diabetes e condições relacionadas, complicações microvasculares associadas com diabetes,
- 15 complicações macrovasculares associadas com diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome Metabólica e suas condições componentes e outros males. Consequentemente, acredita-se que os compostos da presente invenção podem ser usados na prevenção, inibição ou tratamento de diabetes,
- 20 hiperglicemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferida retardada, aterosclerose e suas sequelas, função cardíaca anormal, isquemia miocárdica, Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixo, LDL alto, isquemia não-cardíaca, infecção, câncer, restenose vascular, pancreatite,
- 25 doença neurodegenerativa, distúrbios de lipídeo, prejuízo cognitivo e de-

mência, doença do osso, lipodistrofia associada com protease do HIV e glaucoma.

Síndrome metabólica ou "Síndrome X" é descrita em Ford e outros, *J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 287:356-359 and Arbeeny e outros, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 2001, 1:1-24.

B. Combinações

A presente invenção inclui em seu escopo composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos de fórmula I, sozinho ou em combinação com um carreador ou diluente farmacêutico. Opcionalmente, compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da invenção ou em combinação com um ou mais outro(s) agente(s) terapêutico(s), por exemplo, um agente antidiabético ou outro material farmacêuticamente ativo.

Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com outros acentuadores de atividade de glicocinase ou um ou mais outros agentes terapêuticos adequados úteis no tratamento dos distúrbios acima mencionados incluindo: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes anti-hiperinsulinêmicos, agentes antirretinopatia, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes anti-ateroscleróticos, agentes anti-infecciosos, agentes anti-isquêmicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antiobesidade, agentes antilipídêmicos, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes anti-hipertrigliceridêmicos, agentes anti-hipercolesterolêmicos, agentes anti-isquêmicos, agentes anticâncer, agentes anticitotóxicos, agentes antirrestenóide, agentes antipancrêaticos, agentes de diminuição de lipídeo, supressores de apetite, agentes de aumento de memória e agentes cognitivos.

Exemplos de agentes antidiabéticos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem insulina e análogos de insulina: LysPro insulina, formulações inaladas compreendendo insulina: peptídeos tipo glucagon; sulfonilurêias e análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, aceto-hexamida, glipizida, gliburida,

glimepirida, rapaglinida, meglitinida; biguanidas: metmorfina, fenformina, bu-
 formina; antagonistas alfa2 e imidazolininas: midaglizona, isaglidol, deriglidol,
 idazoxan, efaroxan, fluparoxan; outros secretagogos de insulina: linoglririda,
 insulintropina, exendina-4, BST-67582, A-4166; tiazolidinodionas (agonistas
 5 de PPARgama); ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonis-
 tas de PPAR-gama não-tiazolidinodiona; moduladores de PPARgama seleti-
 vos (SPPARMs, por exemplo, metaglidasen da Metabolex); agonistas de
 PPAR-alfa; agonistas duplos de PPAR alfa/gama; agonistas de PPAR del-
 ta; agonistas de PPARalfa/gama/delta pan; inibidores de SGLT2; inibidores
 10 de dipeptidil peptidase-IV (DPP4); inibidores de aldose redutase; agonistas
 de RXR: JTT-501, MX-6054, DRF2593, LG100268; inibidores de oxidação
 de ácido graxo: clomoxir, etomoxir; inibidores de α -glicosidase: precose, a-
 carbose, meglitol, emiglitato, voglibose, MDL-25.637, camiglibose, MDL-
 73.945; beta-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL
 15 316-243, TAK-667, AZ40140; inibidores de fosfodiesterase, ambos tipos
 cAMP e cGMP: sildenafil, L686398; L-386.398; antagonistas de amilina:
 pramlintida, AC-139; inibidores de lipoxigenase: masoprocal; análogos de
 somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotídeo; antagonistas de glucagon:
 BAY 276-9955; agonistas de sinalização de insulina, miméticos de insulina,
 20 inibidores de PTP1B: L-783281, TER 17411, TER17529; inibidores de glu-
 coneogênese: GP3034; análogos e antagonistas de somatostatina; agentes
 antilipolíticos; ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes de estimulação
 de transporte de glicose: BM-130795; inibidores de cinase de glicose sinte-
 tase: cloreto de lítio, CT98014, CT98023; e agonistas do receptor de galani-
 25 na.

Outras tiazolidinodionas adequadas incluem MCC-555 da Mitsui-
 bishi (descrita na Patente U.S. Nº 5,594,016), farglitazar da Glaxo-Wellcome
 (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfi-
 zer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-
 30 119702 (Sankyo/WL), NN-2344 ou balaglitazona (Dr. Reddy/NN) ou YM-440
 (Yamanouchi).

Agonistas duplos de PPAR alfa/gama adequados incluem mura-

glitazar (Bristol-Myers Squibb), tesaglitazar (Astra/Zeneca), naveglitazar (Lilly/Ligand); AVE-0847 (Sanofi-Aventis); TAK-654 (Takeda), bem como aqueles descritos por Murakami e outros, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* 47:1841-1847 (1998), WO 01/21602 e U.S. 6.414.002, cuja descrição é aqui incorporada a título de referência, empregando dosagens conforme aqui mostrado, compostos que designados como preferidos são preferidos para uso aqui. Agonistas de PPAR delta adequados incluem, por exemplo, GW-501516 (Glaxo). Agonistas de PPARalpha/gamma/ delta pan adequados incluem, por exemplo, GW-677954 (Glaxo).

Antagonistas de alfa2 adequados incluem também aqueles descritos no WO 00/59506, empregando dosagens conforme aqui mostrado.

Inibidores de SGLT2 adequados incluem T-1095, florizina, WAY-123783 e aqueles descritos no WO 01/27128.

Inibidores de DPP4 adequados incluem saxagliptina (Bristol-Myers Squibb), vildagliptina (Novartis) e sitagliptina (Merck) bem como aqueles descritos nos WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIO-DRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) conforme descrito por Hughes e outros, *Biochemistry*, 38(36):11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolino-3-carboxílico) conforme descrito por Yamada e outros, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8:1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas e 4-cianopyrrolididas, conforme descrito por Ashworth e outros, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol. 6, Nº 22, pp. 1163-1166 e 2745-2748 (1996), empregando dosagens conforme mostrado nas referências acima.

Inibidores de aldose redutase adequados incluem aqueles descritos no WO 99/26659.

Meglitinida adequada inclui nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei).

Exemplos de peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1) incluem GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (conforme descrito na Patente U.S. Nº 5.614.492 para Habener), bem como AC2993 (Amylin) e LY-315902 (Lilly).

5 Outros agentes antidiabéticos que podem ser usados em combinação com compostos da invenção incluem ergoset e D-quirositol.

Agentes antiisquêmicos adequados incluem, mas não estão limitados a, aqueles descritos no *Physician's Desk Reference* e inibidores de NHE, incluindo aqueles descritos no WO 99/43663.

10 Exemplos de agentes anti-infecciosos adequados são agentes antibióticos, incluindo, mas não limitado a, aqueles descritos no *Physician's Desk Reference*.

Exemplos de agentes de diminuição de lipídeo adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem um ou
15 mais inibidores de MTP, inibidores de HMG CoA redutase, inibidores de esqualeno sintetase, derivados de ácido fibrílico, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de cotransportador de Na⁺ /ácido de bile ileal, suprarreguladores de atividade do receptor de LDL, sequestrantes de ácido de bile, inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, torcetrapibe (Pfizer)) e/ou ácido
20 nicotínico e seus derivados.

Inibidores de MTP que podem ser empregados conforme descrito acima incluindo aqueles descritos nas Patent U.S. Nº 5.595.872, Patent U.S. Nº 5.739.135, Patent U.S. Nº 5.712.279, Patent U.S. Nº 5.760.246, Patent U.S. Nº 5.827.875, Patent U.S. Nº 5.885.983 e Patent U.S. Nº 5.962.440.

Os inibidores de HMG CoA redutase que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem mevastatina e compostos relacionados, conforme descrito na Patente U.S. Nº
30 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.231.938, pravastatina, e compostos relacionados, tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.346.227, simvastatina, e com-

postos relacionados, conforme descrito nas Patentes U.S. Nos. 4.448.784 e 4.450.171. Outros inibidores de HMG CoA redutase que podem ser empregados aqui incluem, mas não estão limitados a, fluvastatina, descrita na Patente U.S. Nº 5.354.772; cerivastatina, conforme descrito nas Patentes U.S. Nos. 5.006.530 e 5.177.080; atorvastatina, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e 5.686.104; atavastatina (nivastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), conforme descrito na Patente U.S. Nº 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) conforme descrito na Patente U.S. Nº 5.260.440; e compostos estatina relacionados descritos na Patente U.S. Nº 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, conforme descrito no pedido PCT WO 86/03488; 6-[2-(substituído-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas e seus derivados, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.647.576; dicloroacetato SC-45355 da Searle (um derivado do ácido pentanodióico 3-substituído); análogos de imidazol de mevalonolactona, conforme descrito no pedido PCT WO 86/07054; derivados do ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfônico, conforme descrito na Patente Francesa Nº 2.596.393; derivados de pirrol, furano e tiofeno 2,3-dissubstituídos, conforme descrito no Pedido de Patente Europeu Nº 0221025; análogos de naftila de mevalonolactona, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.686.237; octaidronaftalenos, tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.499.289; análogos de ceto de mevinolina (lovastatina), conforme descrito no Pedido de Patente Europeu Nº 0142146 A2; e derivados de quinolina e piridina, conforme descrito nas Patentes U.S. Nos. 5.506.219 e 5.691.322.

Agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina e ZD-4522.

Ainda, compostos do ácido fosfínico úteis na inibição de HMG CoA redutase, tal como aqueles descritos na GB 2205837, são adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção.

Os inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui

incluem, mas não estão limitados a, α -fosfono-sulfonatos descritos na Patente U.S. Nº 5.712.396, aqueles descritos por Biller e outros, *J. Med. Chem.*, 1988, Vol. 31, Nº 10, pp. 1869-1871, incluindo isoprenóide (fosfinilmetil)fosfonatos, bem como outros inibidores de esqualeno sintetase conhecidos, por exemplo, conforme descrito nas Patentes U.S. Nº 4.871.721 e 4.924.024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. e Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2:1-40 (1996).

Ainda, outros inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui incluem os terpenóide pirofosfatos descritos por P. Ortiz de Montelano e outros, *J. Med. Chem.*, 1977, 20:243-249, o análogo de farnesil difosfato A e análogos de presqualeno pirofosfato (PSQ-PP) conforme descrito por Corey e Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98:1291-1293, fosfinilfosfonatos relatados por McClard, R.W. e outros, *J.A.C.S.*, 1987, 109:5544 e ciclopropanos relatados por Capson, T.L., Dissertação de Ph.D., Junho, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Os derivados de ácido fibríco que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato e similar, probucol e compostos relacionados, conforme descrito na Patente U.S. Nº 3.674.836, probucol e gemfibrozil sendo preferidos, sequestrantes de ácido de bile, tal como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex[®], Policexide[®]), bem como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina N-substituído), imanixil (HOE-402), tetraidrolipstatina (THL), istigmas-tanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 e CL-283.546 (derivados de uréia disubstituídos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.759.923, cloreto de poli(dialildimetilamônio) de amina quaternária e ionenos, tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.027.009 e outros agentes de diminuição de colesterol no soro conhecidos.

O inibidor de ACAT que pode ser empregado em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem aqueles descritos em *Drugs of the Future* 24:9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi e outros, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). (1998), 137(1):77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1):16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C. e outros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1):47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause e outros, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic e outros, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3):204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout e outros, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6):359-62 ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

O agente hipolipidêmico pode ser um suprarregulador de atividades de receptor LDL2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY295427 (Eli Lilly).

Exemplos de inibidores de absorção de colesterol adequados para uso em combinação com os compostos da invenção incluem S-CH48461 (Schering-Plough), bem como aqueles descritos em *Atherosclerosis* 115:45-63 (1995) e *J. Med. Chem.* 41:973 (1998).

Exemplos de inibidores de cotransportador de Na⁺/ácido de bile ileal adequados para uso em combinação com os compostos da invenção incluem compostos conforme descrito em *Drugs of the Future*, 24:425-430

(1999).

Os inibidores de lipoxigenase que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem inibidores de 15-lipoxigenase (15-LO), tal como derivados de benzimidazol, conforme descrito no WO 97/12615, inibidores de 15-LO, conforme descrito no WO 97/12613, isotiazolonas, conforme descrito no WO 96/38144 e inibidores de 15-LO, conforme descrito por Sendobry e outros "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120:1199-1206 e Cornicelli e outros, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5:11-20.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, benflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno do ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimida, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inibidores de renina, inibidores de ACE (por exemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas do receptor AT-1 (por exemplo, losartana, irbesartana, valsartana), antagonistas de receptor ET (por exemplo, sitaxsentana, atrsentana e compostos descritos nas Patentes U.S. Nos. 5.612.359 e 6.043.265), antagonista de ET/All duplo (por exemplo, compostos descritos no WO 00/01389), inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores de vasopeptidase (inibidores de NEP-ACE duplos) (por exemplo, omapatrilate e gemopatrilate) e nitratos.

Exemplos de agentes antiobesidade adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem um antagonista ou agonista inverso de receptor de canabinóide, um agonista beta 3 adrenérgico, um inibidor de lipase, um inibidor de reabsorção de serotonina (e

dopamina), um fármaco de receptor beta da tireóide e/ou um agente anoréxico.

Antagonistas e agonistas inversos de receptor 1 de canabinóide que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem rimonabante, SLV 319 e aqueles discutidos em D.L. Hertzog, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2004, 14:1435-1452.

Os agonistas de beta 3 adrenérgicos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas de beta 3 conhecidos, conforme descrito nas Patentes U.S. Nos. 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 e 5.488.064, com AJ9677, L750,355 e CP331648 sendo preferidos.

Exemplos de inibidores de lipase que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem orlistate ou ATL-962 (Alizyme), com orlistate sendo preferido.

O inibidor de reabsorção de serotonina (e dopamina) que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) ou axoquina (Regeneron), com sibutramina e topiramato sendo preferidos.

Exemplos de compostos receptores beta da tireóide que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem ligantes de receptor da tireóide, tal como aqueles descritos nos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e WO 00/039077 (KaroBio), compostos dos pedidos da KaroBio sendo preferidos.

O agente anoréxico que pode ser opcionalmente empregado em combinação com compostos da presente invenção incluem dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol, com dexamfetamina sendo preferida.

Outros compostos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem agonistas do receptor CCK (por exemplo, SR-2789B); antagonistas do receptor de galanina; agonistas de MCR-4 (por exemplo, HP-228); leptina ou miméticos; inibidores do tipo-1 de

11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF e proteínas de ligação de CRF (por exemplo, RU-486, urocortina).

Ainda, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com agentes anticâncer e citotóxicos, incluindo, mas não limitado a, agentes de alquilação tal como nitrogênio mostardas, alquil sulfonatos, nitrosouréias, etileniminas e triazenos; antimetabólitos tal como antagonistas de folato, análogos de purina e análogos de pirimidina; antibióticos tal como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina e plicamicina; enzimas tal como L-asparaginase; inibidores da proteína farnesil transferase; inibidores de 5 α redutase; inibidores de 17 β -hidroxi esteróide desidrogenase tipo 3; agentes hormonais tal como glucocorticóides, estrogênios/antiestrogênios, androgênios/antiandrogênios, progestinas e antagonista de hormônio de liberação de hormônio luteinizante, acetato de octreotídeo; agentes de rompimento de microtúbulo, tal como ecteinascidinas ou seus análogos e derivados; agentes de estabilização de microtúbulo tal como taxanos, por exemplo, paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel (Taxotere[®]), e seus análogos, e epotilonas, tal como epotilonas A-F e seus análogos; produtos derivados de planta, tal como vinca alcalóides, epipodofilotoxinas, taxanos; e inibidores de topoisomerase; inibidores de proteína prenil transferase; e agentes miscelâneos tal como hidroxiuréia, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, complexos de coordenação de platina tal como cisplatina e carboplatina; e outros agentes usados como agentes anticâncer e citotóxicos tal como modificadores de resposta biológica, fatores de crescimento; moduladores imunes; e anticorpos monoclonais. Agentes anticâncer adicionais são descritos na patente EP 1177791. Os compostos da invenção podem ser também usados em conjunto com terapia de radiação.

Exemplos de agentes melhoradores de memória, agentes anti-demência ou agentes cognitivos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenila e fisostigmina.

As patentes e pedidos de patente acima mencionados são incorporados aqui a título de referência.

Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas no *Physician's Desk Reference*, como nas patentes mostradas acima, ou como de outro modo determinado por uma pessoa versada na técnica.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados para qualquer um dos usos descritos aqui através de qualquer meio adequado, por exemplo, oralmente, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como através de injeção subcutânea, intravenosa, intamuscular ou intrasternal, ou através de técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não-aquosas injetáveis estéreis); nasalmente, incluindo administração às membranas nasais, tal como através de *spray* de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente tal como na forma de supositórios; em formulações de unidade de dosagem contendo veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, não-tóxicos.

Ao realizar o método da invenção para tratamento do diabetes e doenças relacionadas, uma composição farmacêutica será empregada contendo os compostos de fórmula I, com ou sem outro(s) agente(s) antidiabético(s) e/ou agente(s) anti-hiperlipidêmico(s) e/ou outro tipo de agentes terapêuticos em associação com um veículo ou diluente farmacêutico. A composição farmacêutica pode ser formulada empregando veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais e aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado, tal como carreadores, excipientes, ligantes e similar farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos podem ser administrados a um paciente mamífero, incluindo humanos, macacos, cachorros, etc, através de uma via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, contas, grânulos ou pós. A dose para adultos está entre 0,25 e 2.000 mg por dia, de preferência entre 1 e 500 mg, que pode ser administrada em uma dose única ou na forma de doses individuais de 1-4 vezes por

dia.

Uma cápsula típica para administração oral contém compostos de estrutura I (250 mg), lactose (75 mg) e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada por uma peneira de 60 mesh e embalada em uma cápsula de gelatina Nº 1.

Uma preparação injetável típica é produzida pondo assepticamente 250 mg de compostos de estrutura I em um frasco, assepticamente secando com congelamento e vedando. Para uso, os teores do frasco são misturados com 2 mL de solução salina fisiológica para produzir uma preparação injetável.

ABREVIACÕES

As abreviações que seguem são empregadas nos Exemplos e em outros lugares aqui:

Ph = fenila

15 Bn = benzila

t-Bu = butila terciária

i-Bu = iso-butila

Me = metila

Et = etila

20 Pr = propila

iPr = isopropila

Bu = butila

AIBN = 2,2'-Azobisisobutironitrila

TMS = trimetilsilila

25 TMSCHN₂ = (trimetilsilil)diazometano

TMSN₃ = trimetilsilil azida

TBS = terc-butildimetilsilila

Fmoc = fluorenilmetoxycarbonila

Boc ou BOC = terc-butoxycarbonila

30 Cbz = carbobenzilóxi ou carbobenzóxi ou benziloxycarbonila

THF = tetraidrofurano

Et₂O = dietil éter

- hex = hexanos
- EtOAc = acetate de etila
- DMF = dimetil formamida
- MeOH = metanol
- 5 EtOH = etanol
- DCM = diclorometano
- i-PrOH = isopropanol
- DMSO = sulfóxido de dimetila
- DME = 1,2 dimetoxietano
- 10 DMA = N,N-dimetilacetilamida
- DCE = 1,2 dicloroetano
- HMPA = triamida hexametil fosfórica
- HOAc ou AcOH = ácido fosfórico
- TFA = ácido trifluoracético
- 15 DIEA ou DIPEA ou i-Pr₂NEt ou Base de Hunig = diisopropiletilamina
- TEA ou Et₃N = trietilamina
- NMM = N-metil morfolina
- NBS = N-bromossuccinimida
- NCS = N-clorossuccinimida
- 20 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- DEPBT = 3-dietoxifosforiloxi-1,2,3-benzotriazin-4[3H]-ona
- mCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzóico
- NaBH₄ = boroidreto de sódio
- NaBH(OAc)₃ = triacetoxiboroidreto de sódio
- 25 NaN₃ = azida de sódio
- DIBALH = hidreto de diisobutil alumínio
- LiAlH₄ = hidreto de alumínio lítio
- n-BuLi = n-butillítio
- Oxone[®] = monopersulfato
- 30 Pd/C = paládio sobre carbono
- PXPd₂ = Dímero (II) de dicloro(clorodi-*terc*-butilfosfino)paládio ou [PdCl₂(*t*-Bu)₂PCI]₂

- PtO_2 = óxido de platina
 KOH = hidróxido de potássio
 NaOH = hidróxido de sódio
 LiOH = hidróxido de lítio
5 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ = monohidrato de hidróxido de lítio
 HCl = ácido clorídrico
 H_2SO_4 = ácido sulfúrico
 H_2O_2 = peróxido de hidrogênio
 Al_2O_3 = óxido de alumínio
10 K_2CO_3 = carbonato de potássio
 Cs_2CO_3 = carbonato de célio
 NaHCO_3 = bicarbonato de sódio
 ZnBr_2 = brometo de zinco
 MgSO_4 = sulfato de magnésio
15 Na_2SO_4 = sulfato de sódio
 KSCN = tiocianato de potássio
 NH_4Cl = cloreto de amônio
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 EDC (ou $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$) ou EDCI (ou $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$) ou EDAC = cloridrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (ou cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
20 HOBT ou $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ = hidrato de 1-hidroxibenzotriazolo
 HOAT = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
Reagente PyBOP ou reagente BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi
25 tris (dimetilamino) fosfônio
 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ = hexametildisilazida de sódio ou bis(trimetilsilil)amida de sódio
 Ph_3P = trifenilfosfina
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = Acetato de paládio
 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^\circ$ = tetraciltrifenil fosfino de paládio
30 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris(dibenzilacetona)dipaládio
 DPPF = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
 HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-

- tetrametilurônio, hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]pridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V)
- DEAD = dietil azodicarboxilato
 - DIAD = diisopropil azodicarboxilato
 - 5 Cbz-Cl = benzil cloroformato
 - CAN = nitrato de amônio cérico
 - SAX = Trocador de Ânion Forte
 - SCX = Trocador de Cátion Forte
 - H₂ = hidrogênio
 - 10 Ar = argônio
 - N₂ = nitrogênio
 - Equiv = equivalente(s)
 - min = minuto(s)
 - h ou hr = hora(s)
 - 15 L = litro
 - mL = mililitro
 - μL = microlitro
 - g = grama(s)
 - mg = miligrama(s)
 - 20 mol = mols
 - mmol = milimol(s)
 - meq = miliequivalente
 - RT ou R.T. = temperatura ambiente
 - AT = temperatura ambiente
 - 25 sat ou sat'd = saturado
 - aq. = aquoso
 - TLC = cromatografia de camada fina
 - HPLC = cromatografia líquida de alta performance
 - HPLC R_t = tempo de retenção de HPLC
 - 30 LC/MS = cromatografia líquida de alta performance/espectrometria de massa
 - MS ou Mass Spec = espectrometria de massa
 - RMN = ressonância magnética nuclear

Dados espectrais de RMN: s = singleto; d = dubleto; m = multipeto; br = amplo; t = tripleto

mp = ponto de fusão

EXEMPLOS

5 Os Exemplos de trabalho que seguem servem para melhorar ilustrar, mas não limitar, algumas das modalidades preferidas da presente invenção.

GERAL

10 O termo HPLC refere-se à cromatografia líquida de alta performance Shimadzu com um dos métodos que seguem:

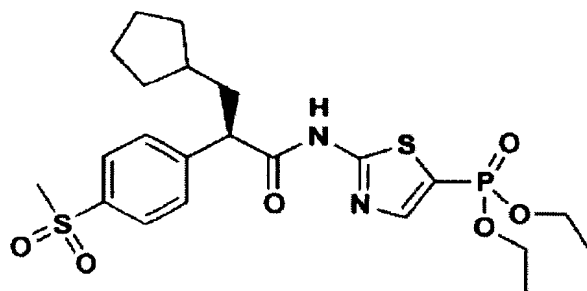
Método A: coluna YMC ou Phenomenex C18 5 microns 4,6 x 50 mm usando um gradiente de 4 minutos de 0-100% de solvente B [MeOH 90%: H₂O 10%/H₃PO₄ 0,2%] e solvente A 100-0% [MeOH 10%:H₂O 90%:H₃PO₄ 0,2%] com taxa de fluxo de 4 mL/min e mantido por 1 minuto, um detector de ultra-
15 violeta (uv) ajustado a 200 nm.

Método B: coluna S5 Phenomenex ODS 4,6 x 30 mm, eluição de gradiente B/A 0-100% durante 2 minutos (solvente A = MeOH 10%/H₂O contendo TFA 0,1%, solvente B = MeOH 90%/H₂O contendo TFA 0,1%), taxa de fluxo de 5 mL/min, detecção de UV a 220 nm.

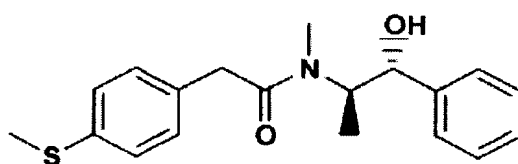
20 Método C: coluna YMS S7 ODS 3,0 x 50 mm, eluição de gradiente B/A 0-100% durante 2 minutos (solvente A = MeOH 10%/H₂O contendo TFA 0,1%, solvente B = MeOH 90%/H₂O contendo TFA 0,1%), taxa de fluxo de 5 mL/min, detecção de UV a 220 nm.

O termo HPLC preparativa refere-se a um sistema de HPLC
25 Shimadzu automático usando um misturador de solvente A (MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,2%) e solvente B (MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,2%). As colunas preparativas são revestidas com resina de 5 microns YMC ou Phenomenex OCD C18 ou equivalente.

30 Os exemplos que seguem são ilustrativos de compostos preferidos da invenção.

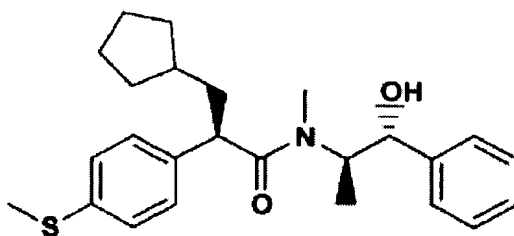
EXEMPLO 1

A.



Cloreto de trimetilacetila (3,83 mL; 31,3 mmoles) foi adicionado em gotas a uma mistura de -10°C de ácido 4-metiltio-fenilacético (5,40 g; 29,6 mmoles) e K_2CO_3 (12,3 g; 88,8 mmoles) em acetona (40 mL), enquanto mantendo a temperatura a $<-10^{\circ}\text{C}$. Após 10 minutos a -10°C , a reação foi aquecida para 0°C . Após 10 minutos a 0°C , a reação foi esfriada para -10°C . (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina (7,34 g; 44,4 mmoles) foi adicionada. Após 10 minutos a -10°C , a mistura de reação foi deixada aquecer para RT. Após 4 horas, a reação foi dividida entre EtOAc (60 mL) e H_2O (30 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL). Todas as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (30 mL), secas (MgSO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi recristalizado a partir de EtOAc/hexanos aquecido para dar composto Parte A (7,3 g; 75%) como um sólido cristalino.

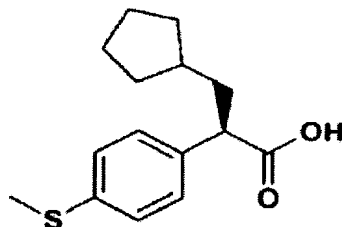
15 B.



Uma solução de composto Parte A (7,0 g; 21,27 mmoles) em THF (51 mL) foi adicionada durante 45 minutos a uma solução a -70°C de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (44,7 mL de uma solução 1,0 M em THF; 44,7 mmoles) enquanto

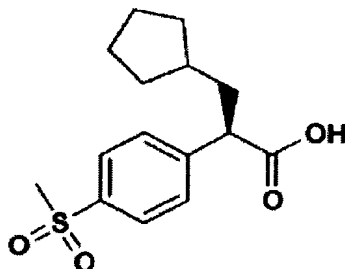
mantendo a temperatura interna abaixo de -65°C . Após a adição a mistura de reação foi agitada a -70°C por 15 minutos e então deixada aquecer para 0°C . Após 20 minutos a 0°C a reação foi novamente esfriada para -70°C . Uma solução de iodeto de ciclopentilmetila (6,70 g; 31,91 mmoles) em DM-
 5 PU (5,4 mL; 44,68 mmoles) foi adicionada. A reação foi agitada a -70°C por 30 minutos e então deixada aquecer para RT. Após 2 horas a mistura de reação foi extinta através da adição de NH_4Cl aquoso sat. (20 mL). A solu-
 10 ção foi extraída com EtOAc (175 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com NH_4Cl saturado (50 mL) e salmoura (50 mL), seca (MgSO_4) e concen-
 trada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 90% solvente B durante 75 minutos, onde o solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Par-
 te B (6,94 g; 79%).

C.



15 Uma solução de composto Parte B (5,44 g; 13,22 mmoles) em 1,4-dioxana (24 mL) foi tratada com H_2SO_4 aquoso 9 N (15 mL). A mistura de reação foi então aquecida a 105°C . Após 20 horas aquecimento foi parado e a solução foi esfriada para RT. H_2O (100 mL) foi adicionada para precipitar o
 20 produto. O sólido foi isolado através de filtragem e seco *in vacuo* para dar Composto Parte C (3,40 g; 97%).

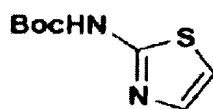
D.



Oxone[®] (17,64 g; 28,70 mmoles) foi adicionadq a uma mistura de

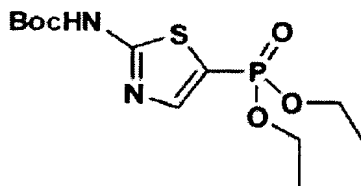
composto Parte C (3,30 g; 12,48 mmoles) em 2-propanol (90 mL) e H₂O (45 mL). Após 20 horas em RT o 2-propanol foi removido *in vacuo*. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (175 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (50 mL) e salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte D (3,60 g; 97%) como um sólido branco. (Composto Parte D foi preparado através de uma ligeira modificação do procedimento encontrado na patente WO 02/46173).

E.



Di-terc-butil dicarbonato (2,40 g; 11,00 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-aminotiazol (1,00 g; 9,99 mmoles) em THF (5 mL). TEA (1,67 mL; 11,98 mmoles) foi adicionado seguido por uma quantidade catalítica de 4-DMAP (2,0 mg). Após 4 horas a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (20 mL) e HCl aquoso 0,1 N (15 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (15 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 25 minutos; mantido a 100% de solvente B por 5 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte E (0,77 g; 39%) como um sólido branco.

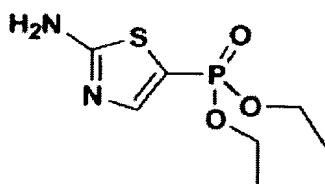
F.



Uma solução a -78°C de LDA (1,44 mL de uma solução 2,0M em THF/heptano/etilbenzeno; 2,88 mmoles) foi canulada em uma solução a -78°C de Composto Parte A (0,25 g; 1,25 mmol) em THF (4 mL). Após 30 minutos uma solução de ClPO₃Et₂ (270 µL; 1,87 mmol) em THF (0,5 mL) foi lentamente adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente para RT da noite para o dia. Após 16 horas a reação foi extinta através da

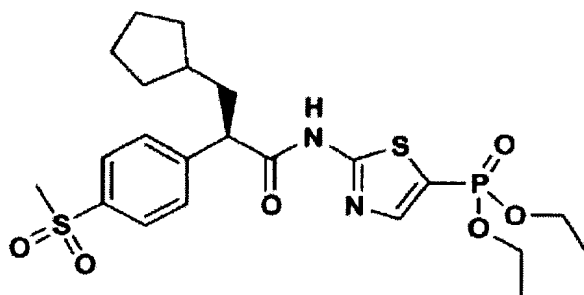
adição de H₂O (0,5 mL). A solução foi dividida entre EtOAc (5 mL) e salmoura (5 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto cromatografado (SiO₃; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido a 100% de solvente B por 10 minutos, onde o solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte F (0,12 g; 29%).

G.



TFA (0,40 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte B (0,12 g; 0,37 mmol) em DCM (0,80 mL). Após adição estar completa a mistura de reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 4 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (3 mL). A solução de EtOAc foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte G (83,0 mg; 96%).

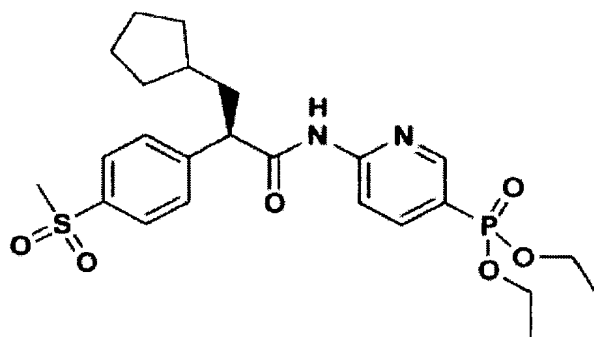
H.



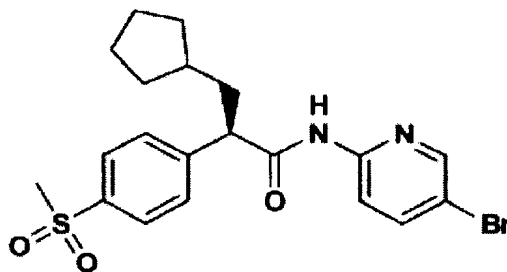
DEPBT (47,8 mg; 0,16 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte D (23,7 mg; 0,08 mmol) e composto Parte G (20,8 mg; 0,09 mmol) em THF (0,40 mL). DIPEA (27,0 uL; 0,16 mmol) foi adicionado. Após 24 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (3 mL). A camada de EtOAc foi lavada com HCl aquoso 1N (2 mL), H₂O (2 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (3 x 2 mL) e salmoura (2 mL),

seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em DCM (3 mL). A solução foi agitada com resina de poliestireno aminometilada (40 mg; para remover éster ativado não-reagido) por 20 minutos e então filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 10 a 100% solvente B durante 12 minutos, mantido por 16 minutos, onde solvente A = 90:10:01 H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (15 mg; 37%) como um sólido incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 515,2$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 4,00 (t, 1H), 4,12 (m, 4H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7,93 (d, 2H).

EXEMPLO 2



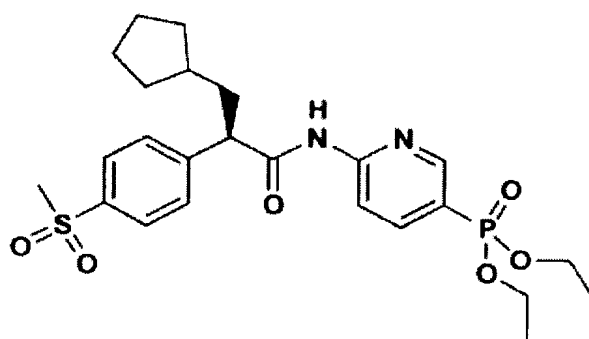
A.



15 Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (0,68 mL; 1,35 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte D Exemplo 1 (200 mg; 0,68 mmol) em DCM (1 mL). DMF (5 μL) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 2 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 2 mL), então foi dissolvido em DCM (2,5 mL). A solução foi esfriada para 0°C e 2-amino-5-bromopiridina (175 mg; 20

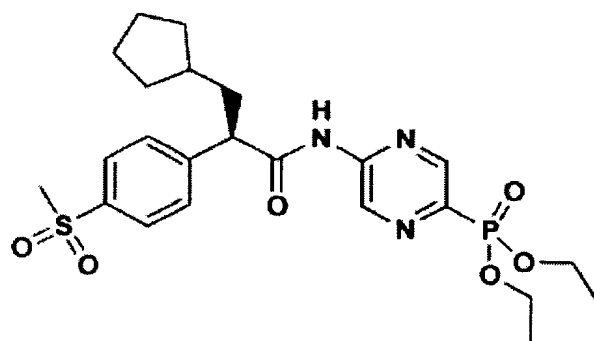
1,01 mmol) foi adicionada seguido por piridina (82 μ L; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 16 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (5 mL) e HCl aquoso 0,1 N (4 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (4 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 80% de solvente B durante 18 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (250 mg; 82%).

B.



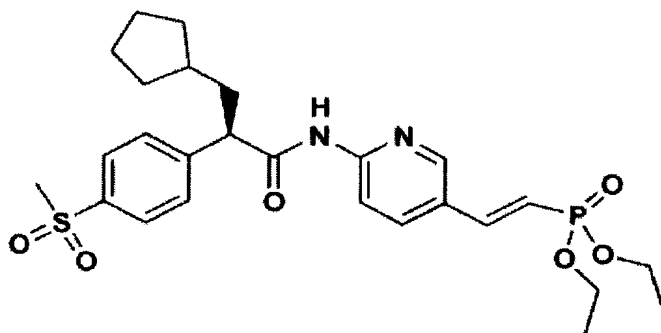
THF (desgaseificado) (0,50 mL) foi adicionado a composto Parte A (28,9 mg; 0,064 mmol) e $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ (14,8 mg; 0,013 mmol). $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (10,3 μ L; 0,79 mmol) foi adicionado seguido por TEA (13,7 μ L; 0,098 mmol). O recipiente foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 75°C por 9 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantida a 100% de solvente B por 17 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar composto título (18 mg; 55%) como um sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,2$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,32 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,02 (t, 1H), 4,12 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,08 (ddd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H).

EXEMPLO 3



O composto título (14,3 mg; 44%; sólido amorfo amarelo) foi sintetizado a partir de 5-bromo-2-pirazinamina empregando o procedimento descrito no Exemplo 2. $[M + H]^+ = 510,2$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,33 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,21 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

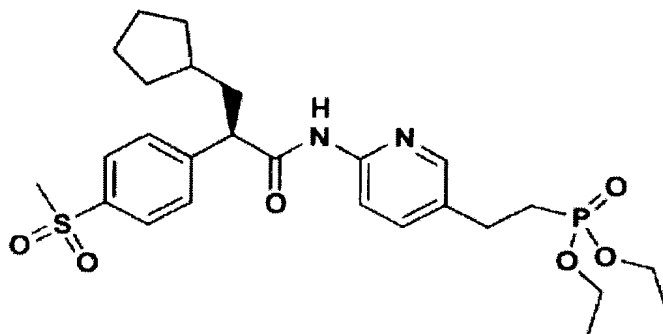
EXEMPLO 4



CH_3CN (150 μL) foi adicionado a uma mistura de composto Parte A Exemplo 2 (30 mg; 0,066 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,30 mg; 0,0013 mmol) e tri-*o*-tolilfosfina (0,80 mg; 0,0026 mmol). Dietil vinilfosfato (10,7 μL ; 0,083 mmol) foi adicionado seguido por TEA (27,7 μL ; 0,199 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 95°C por 4 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi dividida entre EtOAc (3 mL) e salmoura (2 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos; mantido a 100% por 8 minutos, onde o solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar o composto título (24 mg; 68%) como um sólido amorfo. $[M + H]^+ = 535,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (m, 2H), 1,36 (t, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,05 (s, 3H),

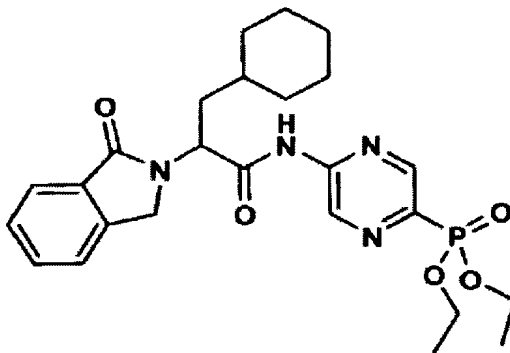
3,68 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 6,25 (t, 1H), 7,42 (d, $J = 22,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,31 (d, 1H).

EXEMPLO 5

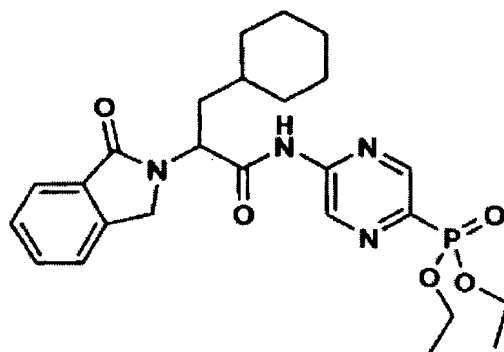


Pd/C 10% (5 mg) foi adicionado a uma solução de composto do
 5 Exemplo 4 (20 mg; 0,037 mmol) em MeOH (0,30 mL). Uma atmosfera de H_2
 foi introduzida através de balão. Após 8 horas a mistura de reação foi filtra-
 da. O catalisador foi enxaguado com MeOH (1,5 mL) e os filtrados combina-
 dos foram concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ;
 gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 6 minutos,
 10 mantido a 100% de solvente B por 15 minutos, onde solvente A = hexanos e
 solvente B = EtOAc) para dar o composto título (14,5 mg; 73%) como um
 sólido incolor. $[M + H]^+ = 537,2$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,13 (m, 2H),
 1,31 (t, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m,
 2H), 2,21 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 4,10 (m, 4H), 7,56
 15 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

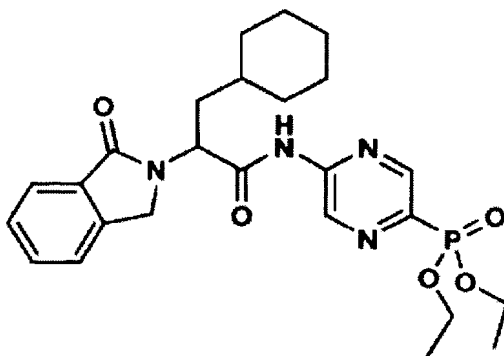
EXEMPLO 6



A.



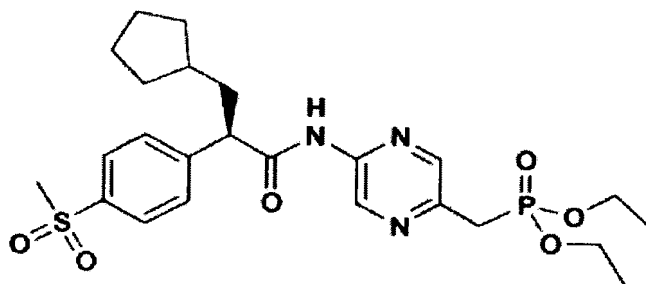
- A uma solução a 0°C de ácido (S)-3-Cicloexil-2-(1-oxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-propiónico (144 mg, 0,5 mmol, preparada conforme descrito no WO 2002/048106) e cloreto de oxalila (0,38 mL de uma solução 2 M em DCM; 0,75 mmol) em DCM (1 mL) sob Ar foi adicionado DMF (1 gota).
- 5 Após 30 minutos, a reação foi deixada aquecer para RT e foi agitada em RT por 4 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo*; o cloreto ácido bruto foi redissolvido em DCM (3 mL). 5-Bromo-2-aminopirazina (130 mg, 0,75 mmol) e piridina (0,061 mL, 0,75 mmol) foram adicionadas à solução de cloreto ácido esfriada em um banho frio sob Ar. A mistura de reação foi deixada aquecer
- 10 para temperatura ambiente da noite para o dia, então foi diluída com DCM (6 mL) e enxaguada com HCl aquoso 0,5 (1 mL, 2x), água (1 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (1 mL), salmoura (1 mL), então seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc-hexanos 0-50%) dando 188 mg (84%) de composto Parte A racêmico.
- 15 B.



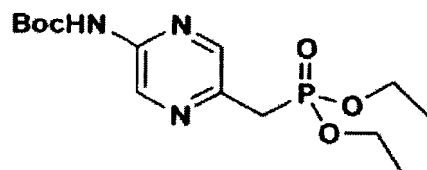
THF (desgaseificado) (0,40 mL) foi adicionado a um frasco de reação contendo composto Parte A (25,0 mg; 0,056 mmol) e (Ph₃P)₄Pd(0) (12,9 mg; 0,011 mmol). Dietil fosfito (8,72 µL; 0,068 mmol) foi adicionado

seguido por TEA (10,9 μ L; 0,078 mmol). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 85°C por 6 horas, então esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (2 mL) e salmoura (1,5 mL). A fase orgânica foi isolada, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 45 a 100% solvente B durante 12 minutos, mantido para 16 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar composto título (8 mg; 29%; sólido incolor) como uma mistura racêmica. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 1,35 (m, 6H), 1,65 (m, 3H), 1,85 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 4,54 (q, 2H), 5,23 (t, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

EXEMPLO 7



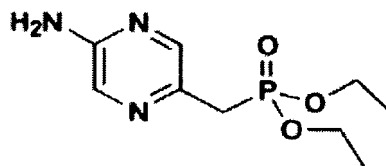
15 A.



(EtO) $_3\text{P}$ (0,60 mL; 3,47 mmoles) foi adicionado a um recipiente de reação contendo uma solução de terc-butil 5-(bromometil)-pirazin-2-ilcarbamato (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12:1203-1208) (125 mg; 0,434 mmol) em THF (1,0 mL). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 16 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 8 minutos, mantido a 100% de solvente B por 8 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B

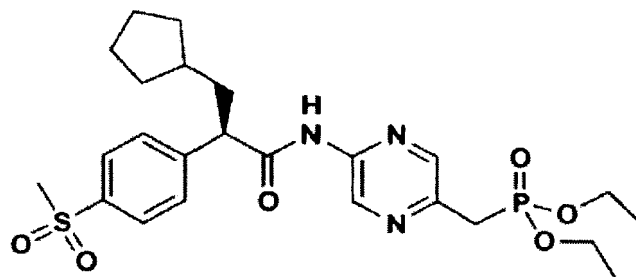
= EtOAc) para dar composto Parte A (145 mg; 96%).

B.



- 5 TFA (0,30 mL) foi adicionado a uma solução fria (0°C) de composto Parte A (144 mg; 0,417 mmol) em DCM (1,2 mL). A mistura de reação foi então agitada em RT por 16 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (4 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com salmoura (3 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B (51 mg; 50%).

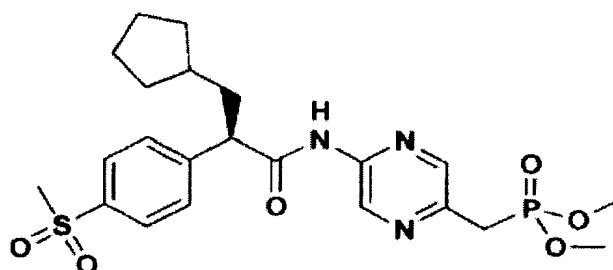
C.



- 10 Cloreto de oxalila (0,84 uL de uma solução 2,0 M em DCM; 0,168 mmol) foi adicionado a uma mistura do composto Parte D Exemplo 1 (25 mg; 0,084 mmol) em DCM (0,15 mL). DMF (5 uL) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 1,5 hora em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl₃ (2 x 0,8 mL). O cloreto ácido
- 15 bruto foi então dissolvido em DCM (0,25 mL). Composto Parte B (24,8 mg; 0,101 mol) foi adicionado seguido por piridina (10,2 uL; 0,126 mmol). Após agitar por 16 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (4 mL) e salmoura (2 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de
- 20 HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 10 a 100% solvente B durante 12 minutos, mantido para 16 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (18 mg;

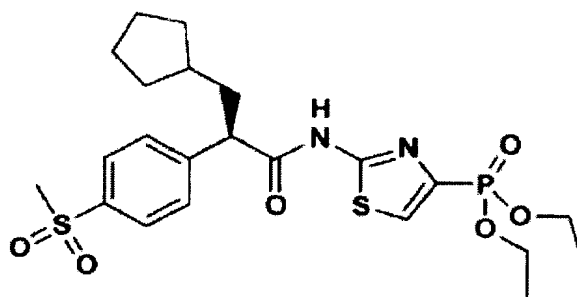
41%) como um sólido amorfo. $[M + H]^+ = 524,4$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 4,00 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

5 EXEMPLO 8

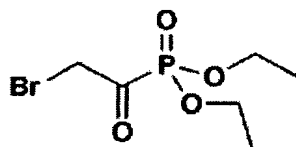


O composto título (11 m; 19%; sólido incolor) foi sintetizado a partir de trimetilfosfito empregando a sequência descrita para a síntese do Exemplo 7. $[M + H]^+ = 496,3$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,00 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

10 EXEMPLO 9



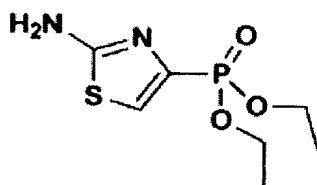
A.



Uma solução de bromo (145 μL ; 2,82 mmoles) em CCl_4 (5 mL) foi adicionada em gotas a uma solução a 0°C de di-etil éster do ácido acetil-fosfônico (0,508 g; 2,82 mmoles) em CCl_4 (5 mL). A mistura de reação foi então agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de sol-

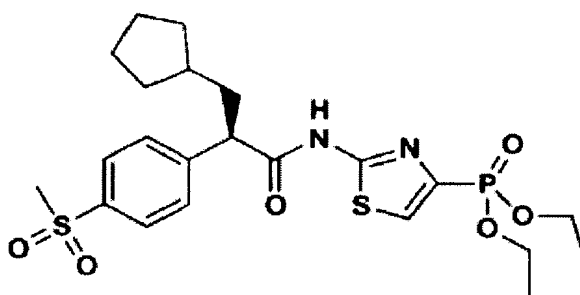
vente B durante 10 minutos, mantido a 100% de solvente B por 10 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (250 mg; 34%).

B.



- 5 Tiouréia (43,9 mg; 0,577 mmol) foi adicionada a uma solução de composto Parte A (135 mg; 0,52 mmol) em EtOH (1,0 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 48 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (5 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com salmoura (3 mL) e seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 2 minutos, mantido a 100% de solvente B por 10 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (22 mg; 18%).

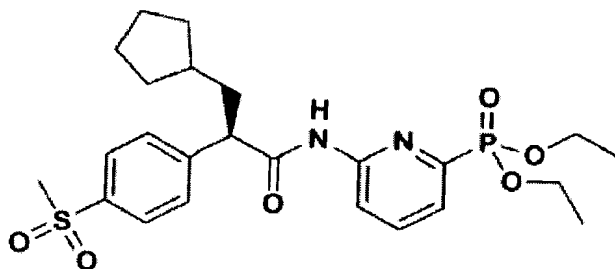
C.



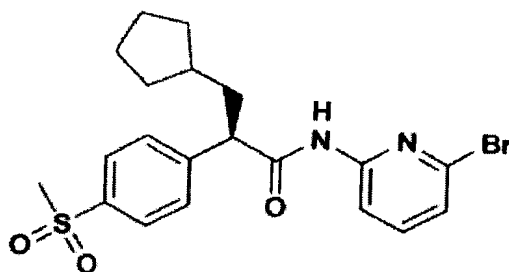
- 15 DEPBT (50 mg; 0,168 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de composto Parte D Exemplo 1 (25 mg; 0,084 mmol) e composto Parte B (21,9 mg; 0,093 mmol) em THF (0,40 mL). DIPEA (28,4 μ L; 0,168 mmol) foi adicionado. Após 96 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (3 mL). A solução de EtOAc foi lavada com salmoura (2 mL), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantido para 15 minutos, onde solvente A

= 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (13 mg; 30%) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 515,2$; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 1,51 (, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,96 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 7,86 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,93 (d, 2H).

EXEMPLO 10

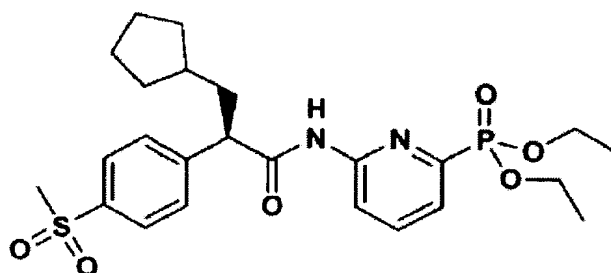


A.



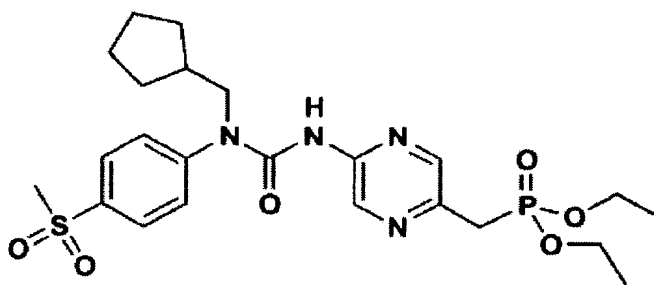
DEPBT (162 mg; 0,540 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de composto Parte D Exemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol) e 2-amino-6-bromopiridina (51,4 mg; 0,297 mmol) em THF (1,0 mL). DIPEA (91,0 μL; 0,540 mmol) foi adicionado. Após 48 horas em RT mais 2-amino-6-bromopiridina (93,0 mg; 0,537 mmol) foi adicionada. Após mais 48 horas a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (6 mL) e HCl aquoso 0,1 N (3 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 ml; taxa de fluxo = 40 mL/min, 35 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 13 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto Parte A (16 mg; 13%).

B.

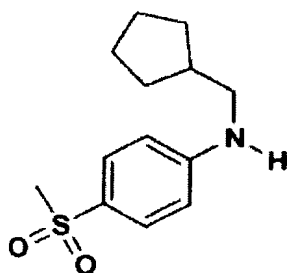


THF (desgaseificado) (0,50 mL) foi adicionado ao frasco de reação contendo composto Parte A (14,0 mg; 0,031 mmol) e $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (7,2 mg, 0,006 mmol). Dietil fosfito (4,8 μL ; 0,037 mmol) foi adicionado seguido por Et_3N (6,0 μL ; 0,043). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 75°C por 12 horas, então esfriada para RT. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 20 x 100 ml; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantido até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (3,6 mg; 23%) como um sólido incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,3$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,19 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,91 (m, 3H), 8,32 (d, 1H).

15 EXEMPLO 11

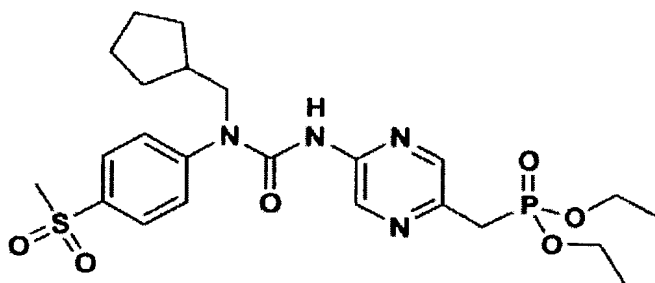


A.



A uma mistura a 0°C de 4-metilsulfonilanilina, cloridrato (1,06 g, 5,10 mmoles), ciclopentano carboxaldeído (0,5 g, 5,10 mmoles) e Et₃N (1 mL, 7,14 mmoles) em 20 mL de diclorometano foi adicionado NaBH(OAc)₃ (1,51 g, 7,14 mmoles). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por dois dias, então foi tratada com NaHCO₃ aquoso sat. em excesso. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi enxaguado com salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo*. Purificação através de cromatografia *flash* (120 g de sílica gel, gradiente contínuo de a partir de 0-100% de EtOAc-hexanos) deu composto Parte A (904 mg, 70% de rendimento).

B.

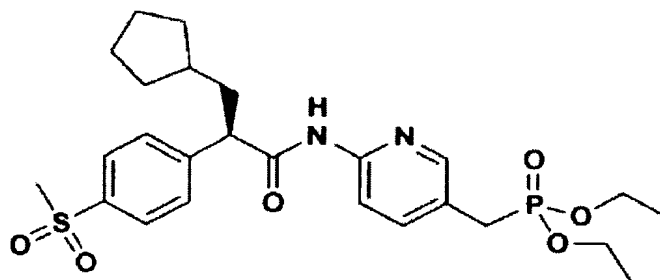


Parte 1: 4-Nitrofenilcloroformato (49,3 mg; 0,245 mmol) foi adicionado a uma solução fria (0°C) do composto Parte B Exemplo 7 (60 mg; 0,245 mmol). Piridina (20,8 µL; 0,257 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi concentrada *in vacuo* para dar o carbamato bruto.

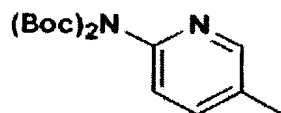
Parte 2: O carbamato bruto foi dissolvido em CH₃CN (1,0 mL). Composto Parte A (62 mg; 0,245 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 40°C por 2 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 4 minutos, mudar para solvente C,

manter a 100% de solvente C por 8 minutos, onde solvente A = hexanos, solvente B = EtOAc e solvente C = MeOH 10% em EtOAc) para dar o composto título (30 mg; 23% - duas etapas) como um sólido amorfo. $[M + H]^+ = 525,3$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,28 (t, 8H), 1,54 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 4,09 (m, 4H), 7,65 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

EXEMPLO 12

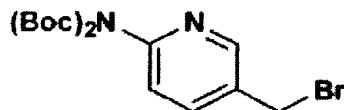


A.



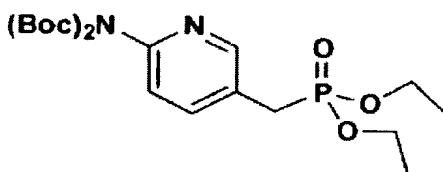
DIPEA (8,05 mL; 46,24 mmoles) foi adicionado a uma solução fria (0°C) de 2-amino-5-picolina (2,50 g; 23,12 mmoles) em DCM (30 mL). Uma solução de di-terc-butil dicarbonato (12,61 g; 57,80 mmoles) em DCM (17 mL) foi adicionada seguido por 4-DMAP (2,82 g. 23,12 mmoles). A mistura de reação foi então agitada em RT por 16 horas, então foi concentrada *in vacuo* para metade do volume. A solução foi diluída com EtOAc (125 mL). A solução orgânica foi lavada com NH_4Cl aquoso sat. (3 x 45 mL), salmoura (45 mL), NaHCO_3 aquoso sat. (2 x 45 mL) e salmoura (45 mL). A solução foi então seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 15 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar composto Parte A (2,70 g; 38%).

20 B.



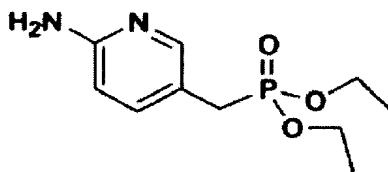
N-bromosuccinimida (1,56 g; 8,76 mmoles) foi adicionada a uma solução de composto Parte A (2,70 g; 8,76 mmoles) em CCl_4 (40 mL). Peróxido de benzoíla (0,21 g; 0,88 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida para refluxo (80°C) por 7 horas, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; EtOAc 5% em DCM) para dar composto Parte B (1,48 g; 44%). (*Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2004, 14:2227-2231).

C.



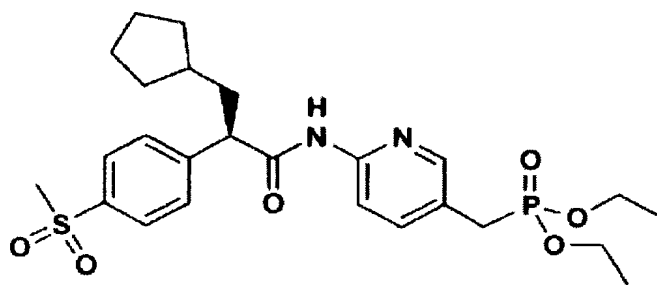
Trietilfosfito (1,2 mL; 6,96 mmoles) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (0,45 g; 1,16 mmol) em THF (2,5 mL). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 8 minutos, mantido a 100% de solvente B por 6 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte C (0,52 g; 100%).

D.



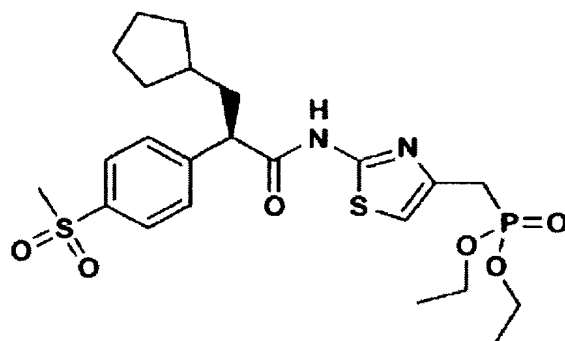
TFA (1,5 mL) foi adicionado a uma solução fria (0°C) de composto Parte C (0,52 g; 1,17 mmol) em DCM (3 mL). A mistura de reação foi então agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre CHCl_3 (10 mL) e NaHCO_3 aquoso sat. (8 mL). A fase aquosa foi extraída com CHCl_3 (8 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte D (0,25 g; 88%).

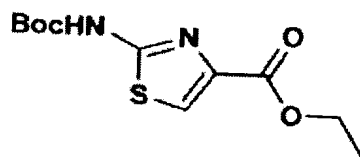
E.



Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (104 μ L; 0,208 mmol) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte D Exemplo 1 (30,9 mg; 0,104 mmol) em DCM (0,3 mL). DMF (5 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 1 hora em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,42 mL). Composto Parte D (25,5 mg; 0,104 mmol) foi adicionado seguido por piridina (12,6 μ L; 0,156 mmol). Após agitar por 16 horas a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (5 mL) e salmoura (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 ml; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 15 minutos, mantido até 20 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (19 mg; 34%) como um sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 523,4$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 3,98 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (m, 4H), 8,23 (s, 1H).

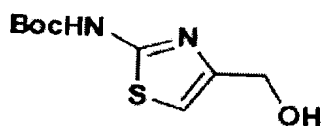
EXEMPLO 13





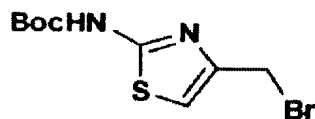
Uma solução de di-*t*-butil dicarbonato (11,3 g; 51,83 mmoles) em THF (50 mL) foi adicionada a uma solução fria (0°C) de etil 2-aminotiazol-4-carboxilato (8,59 g; 49,36 mmoles) em THF (50 mL). TEA (7,57 mL; 54,30 mmoles) foi adicionado seguido por uma quantidade catalítica de 4-DMAP (30 mg). A mistura de reação foi agitada em RT por 16 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (300 mL) e HCl aquoso 0,5 N (250 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (150 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (12,38 g; rendimento dado abaixo na Parte B). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

B.



Uma solução de LiAlH₄ (1,0 M em THF) (48,0 mL; 48,0 mmoles) foi adicionada a uma solução fria (0°C) de composto Parte A (12,38 g; 45,3 mmoles) em THF (130 mL). Após 3 horas a 0°C a reação foi cuidadosamente extinta através da adição em gotas de H₂O (5 mL). Após 10 minutos, NaOH aquoso 5 N (2,5 mL) foi adicionado. Após mais 10 minutos, a solução foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (300 mL) e H₂O (200 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 16 minutos, mantido em 100% de solvente B por 5 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (8,67 g; 67% - duas etapas).

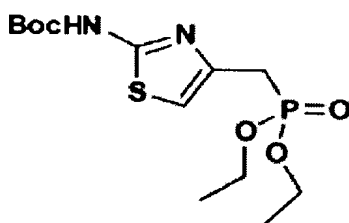
C.



Método 1: Uma solução de cloreto de metanossulfonila (318 μ L; 4,10 mmoles) em DCM (3 mL) foi lentamente adicionada a uma solução a 0°C de composto Parte B (900 mg; 3,91 mmoles) e TEA (600 μ L; 4,30 mmoles) em DCM (10 mL). Após 25 minutos de agitação a mistura de reação foi diluída com acetona (13 mL). LiBr (2,03 g; 23,46 mmoles) foi adicionado. A reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi diluída com NH_4Cl aquoso sat. (20 mL) e extraída com Et_2O (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH_4Cl aquoso sat. (2 x 20 mL) e salmoura (20 mL). A solução foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C (1,03 g; 89%). O produto bruto foi levado adiante sem purificação adicional.

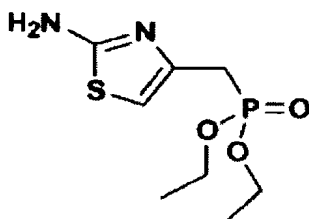
Método 2: N-Boc tiouréia (428 mg; 2,427 mmoles) foi adicionado a uma solução de 1,3-dibromoacetona (524 mg; 2,427 mmoles) em acetona (9,7 mL). Após 24 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C (0,78 g; Quant.) como uma espuma marrom. O produto bruto foi levado adiante sem purificação adicional.

D.



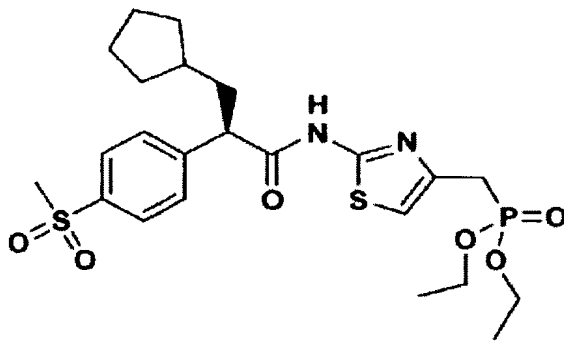
Trietil fosfito (3,6 mL; 20,96 mmoles) foi adicionado a uma solução de composto Parte C (878 mg; 2,99 mmoles) em THF (6 mL). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 8 minutos, mantido a 100% de solvente B por 10 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte D (0,86 g; 82%).

E.



TFA (3,0 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte D (0,86 g; 2,45 mmoles) em DCM (7 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 2,5 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (15 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte F (488 mg; 80%).¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (1 H, d, J=3,95 Hz), 5,85 (2 H, br. s.), 3,92 - 4,05 (4 H, m), 3,08 (2 H, d, J=21,09 Hz), 1,18 (6 H, t, J=7,03 Hz).

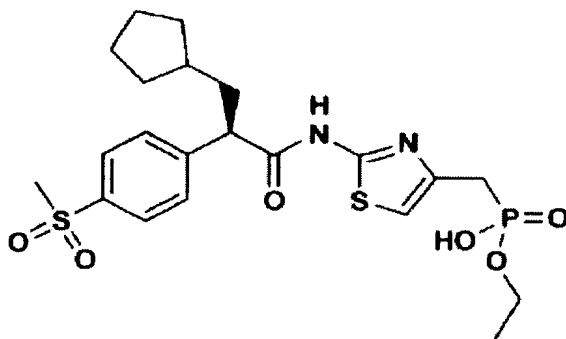
F.



Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (0,63 mL; 1,26 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte D Exemplo 1 (250 mg; 0,844 mmol) em DCM (2,5 mL). DMF (10 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 1,5 hora em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl₃ (2 x 3 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (3,0 mL). O composto Parte E (253 mg; 1,013 mmol) foi adicionado seguido por piridina (205 μ L; 2,532 mmoles). Após 2 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (15 mL) e HCl aquoso 0,5 N (10 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (10 mL) e salmoura (10 mL). A solução foi seca (MgSO₄) e concentra-

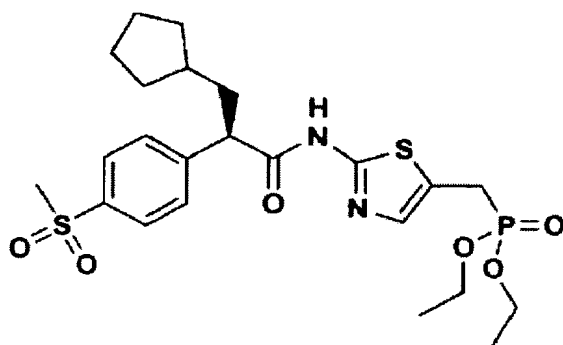
da *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 3 minutos, mantido a 100% de solvente B por 15 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtO-Ac) para dar o composto título (0,40 g; 89%) como um sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 529,2$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,26 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 3,95 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 4,03\text{Hz}$, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 14

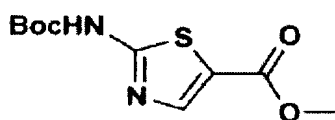


- NaOH aquoso 1N (136 μL ; 0,136 mmol) foi adicionado a uma solução do composto Parte F Exemplo 13 (50,5 mg; 0,096 mmol) em EtOH (100 μL). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 48 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 ml; taxa de fluxo = 40 mL/min, 10 a 100% de solvente B durante 16 minutos, mantido até 20 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (12,5 mg; 26%) como um sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501,1$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 4,05 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

EXEMPLO 15

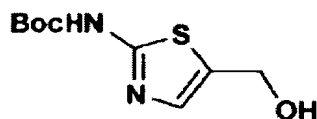


A.



Uma solução de di-terc-butil dicarbonato (1,66 g; 7,59 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada a uma solução de 0°C de metil 2-aminotiazol-5-carboxilato (1,20 g; 7,59 mmoles) em THF (20 mL). TEA (1,11 mL; 7,97 mmoles) foi adicionado seguido por uma quantidade catalítica de 4-DMAP (10 mg). A mistura de reação foi então agitada em RT por 20 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (80 mL) e HCl aquoso 0,2 N (40 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (40 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (1,70 g; rendimento dado abaixo na Parte B). O produto bruto foi levado adiante sem purificação adicional.

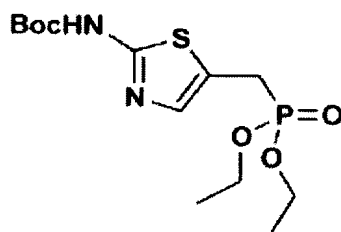
B.



Uma solução de LiAlH₄ (7,60 mL de uma solução 1,0 M em THF); 7,60 mmoles) foi adicionada a uma solução a 0°C de composto Parte A (1,70 g; 6,58 mmoles) em THF (30 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi esfriada para 0°C e cuidadosamente extinta através da adição em gotas de H₂O (0,76 mL). Após 10 minutos, NaOH aquoso 5 N (0,38 mL) foi adicionado. Após mais 10 minutos, a solução foi filtrada em uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto

bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 13 minutos, mantido a 100% de solvente B por 6 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar coposto Parte B (0,80 g; 46% - duas etapas).

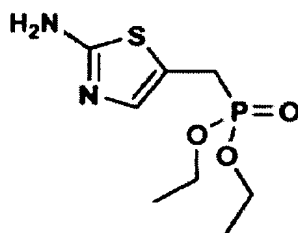
5 C.



Parte 1: Cloreto de tionila (253 μL ; 3,47 mmoles) foi adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte B (200 mg; 0,869 mmol) em DCM (0,40 mL). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 horas, então foi concentrada a vácuo para dar o cloreto bruto.

10 Parte 2: O cloreto bruto foi dissolvido em THF (3,0 mL). $(\text{EtO})_3\text{P}$ (1,20 mL; 6,95 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 16 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 8 minutos, mudado para solvente C, mantido a 100% de solvente C por 7 minutos, onde solvente A = hexanos, solvente B = EtOAc e solvente C = MeOH 3% em EtOAc) para dar composto Parte C (270 mg; 89% - duas etapas).

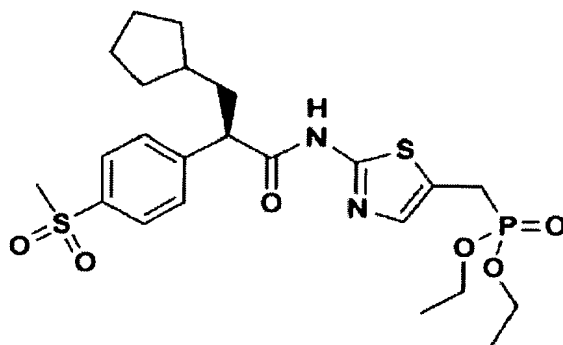
D.



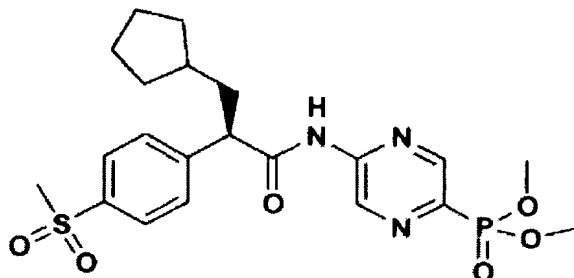
20 TFA (0,80 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte C (0,31 g; 0,885 mmol) em DCM (2,4 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre CHCl_3 (10 mL) e NaHCO_3 aquoso sat. (10 mL). A fase aquosa foi

extraída com CHCl_3 (10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte D (198 mg; 89%).

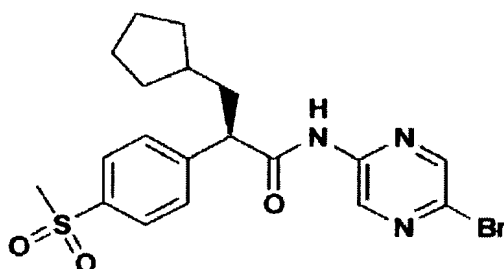
E.



- 5 Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (101 μL ; 0,202 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte D Exemplo 1 (40 mg; 0,135 mmol) em DCM (0,35 mL). DMF (6 μL) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. A mistura de reação foi então agitada em RT por 1,5 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,45 mL). Composto Parte D (47,3 mg; 0,189 mmol) foi adicionado seguido por piridina (33,0 μL ; 0,405 mmol). Após 4 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (6 mL) e salmoura (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mL; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (46 mg; 65%) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 529,1$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,29 (t, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 3,96 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,26 (d, J = 4,4Hz, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

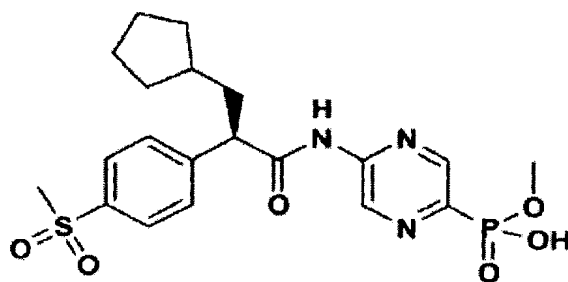
EXEMPLO 16

A.



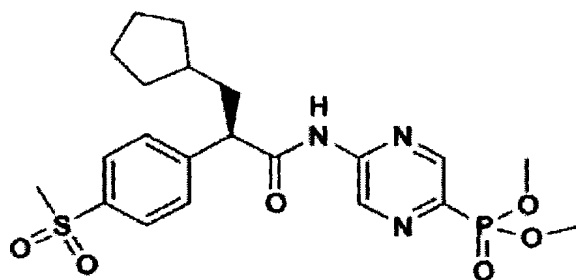
Cloreto de oxalila (160 μ L de uma solução 2 M em DCM; 0,338 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte D Exemplo 1 (50 mg; 0,169 mmol) em DCM (0,35 mL). A solução foi esfriada para 0°C. DMF (5 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 2 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL). 5-Bromo-2-pirazinamina (44 mg; 0,253 mmol) foi adicionada seguido por piridina (20,5 μ L; 0,253 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (6 mL) e salmoura (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 30% de solvente B durante 30 minutos, então 30% a 60% de solvente B durante 5 minutos, então mantido a 65% de solvente B por 5 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (64 mg; 84%).

B.



Uma solução de composto Parte A (44 mg; 0,097 mmol) em THF (desgaseificado) (0,50 mL) foi adicionada a um frasco de reação contendo (Ph₃P)Pd(0) (22,4 mg; 0,019 mmol). (MeO)₃P (11,6 µL; 0,126 mmol) foi adicionado seguido por TEA (21,6 µL; 0,155 mmol). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 75°C por 6 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 ml; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 13 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto Parte B (17 mg; 38%).

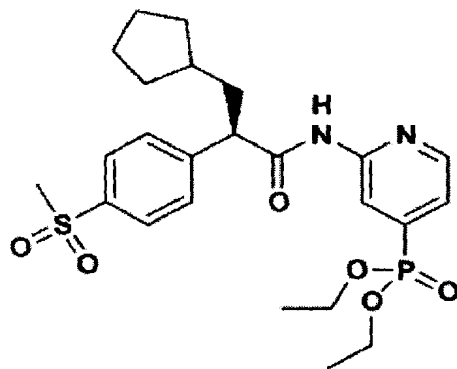
C.



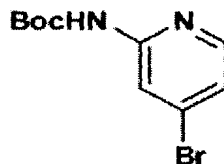
TMSCHN₂ (2,0 M em hexano) (73 µL; 0,145 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte B (17 mg; 0,036 mmol) em Et₂O (75 µL) e THF (250 µL). Após agitar em RT por 1 hora a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 20 x 100 ml; taxa de fluxo = 20 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (9 mg; 51%) como um sólido incolor. [M + H]⁺ = 482,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,19 (m, 2H),

1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,83 (d, 3H), 3,86 (d, 3H), 4,04 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

EXEMPLO 17

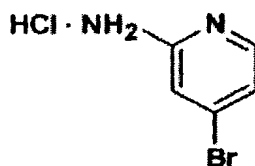


5 A.



TEA (311 μ L; 2,23 mmoles) foi adicionado a uma mistura de ácido 4-bromo-piconílico (450 mg; 2,23 mmoles) em tolueno (6,7 mL). Difenilfosforil azida (480 μ L; 2,23 mmoles) foi adicionada e a reação foi agitada por 30 minutos em RT, após o que terc-butanol (427 μ L; 4,46 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 2 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi diluída com EtOAc (15 mL), lavada com Na₂CO₃ aquoso a 10% (3 x 3 mL) e salmoura (10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 75% de solvente B durante 15 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,39 g; 65%).

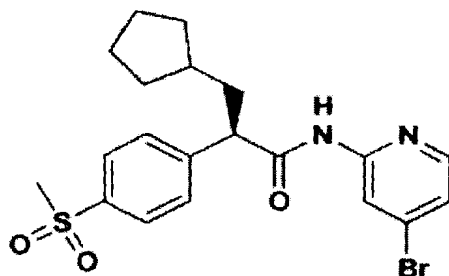
B.



HCl (1 mL de uma solução a 4,0 M em 1,4-dioxana) foi adiciona-

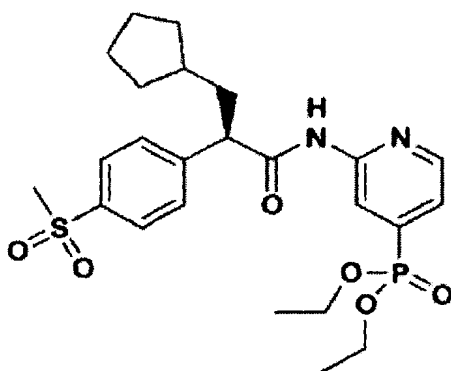
do a um recipiente de reação contendo composto Parte A (106,6 mg; 0,390 mmol). Após agitar em RT por 20 horas a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi agitado com hexanos (3 mL). O sal de HCl de composto Parte B (81 mg; 100%) foi isolado através de filtragem.

5 C.



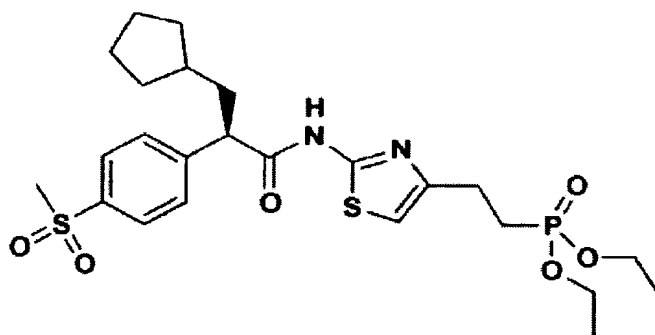
Cloreto de oxalila (152 μ L de uma solução 2M em DCM; 0,304 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte D Exemplo 1 (60 mg; 0,202 mmol) em DCM (0,4 mL). A solução foi esfriada para 0°C. DMF (7 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 2 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi então dissolvido em DCM (0,5 mL). O composto Parte B (53 mg; 0,253 mmol) foi adicionado seguido por piridina (49 μ L; 0,606 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido entre EtOAc (8 mL) e salmoura (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 10 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte C (72 mg; 79%).

D.

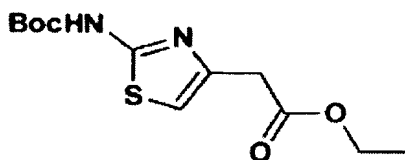


Uma solução de composto Parte C (66 mg; 0,146 mmol) em THF (degaseificado) (0,38 mL) foi adicionada a um frasco de reação contendo $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (34 mg; 0,029 mmol). $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (21 μL ; 0,161 mmol) foi adicionado seguido por TEA (24,4 μL ; 0,175 mmol). O recipiente de reação foi tampado e a mistura de reação foi aquecida a 75°C por 16 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 30 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantido até 14 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar composto título (49 mg; 66%) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,1$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,16 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,47 (m, 2H).

EXEMPLO 18

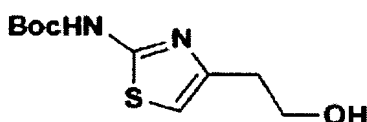


A.



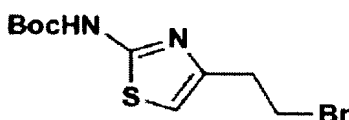
Uma solução de di-terc-butil dicarbonato (1,03 g; 4,73 mmoles) em tolueno (15 mL) foi adicionada a um recipiente de reação contendo acetato de (etil 2-(2-aminotiazol-4-ila) (0,80 g; 4,30 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 85°C por 24 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (1,14 g; rendimento quant.). O composto bruto foi levado adiante sem purificação adicional.

B.



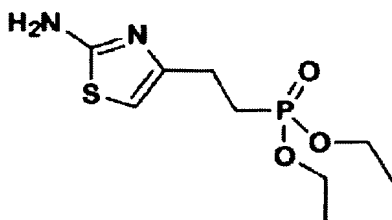
Uma solução de LiAlH_4 (4,30 mL de uma solução 1 M em THF; 4,40 mmoles) foi adicionada a uma solução a 0°C de composto Parte A bruto (1,14 g; 3,98 mmoles) em THF (13 mL). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 horas, então foi cuidadosamente extinta através da adição em gotas de NH_4Cl aquoso sat. (0,6 mL). A solução foi dividida entre EtOAc (20 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 8 minutos, mantido a 100% de solvente B por 8 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (0,42 g; 43%).

C.



Uma solução de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (140 μL ; 1,81 mmol) em DCM (1,7 mL) foi adicionada a uma solução a 0°C de composto Parte B (0,42 g; 1,72 mmol) e TEA (264 μL ; 1,89 mmol) em DCM (4,0 mL). Após 30 minutos a 0°C a mistura de reação foi diluída com acetona (5,7 mL). LiBr (896 mg; 10,32 mmoles) foi adicionado. A reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi dividida entre Et_2O (10 mL) e NH_4Cl aquoso sat. (10 mL). A fase orgânica foi lavada com NH_4Cl aquoso sat. (10 mL) e salmoura (10 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar Composto Parte C (0,50 g; 94%).

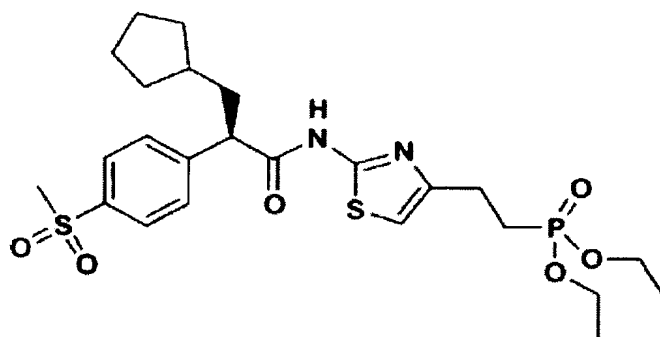
D.



Parte 1: Composto Parte C (0,50 g; 1,63 mmol) foi dissolvido em (EtO)₃P (1,0 mL). A mistura de reação foi aquecida a 130°C por 2 horas; neste ponto HPLC analítica mostrou picos múltiplos. A reação foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 7 minutos, mudar para solvente C, manter a 100% de solvente C por 7 minutos, onde solvente A = hexanos, solvente B = EtOAc e solvente C = MeOH 3% em EtOAc). O composto não era puro neste ponto (65% de pureza).

Parte 2: A uma solução a 0°C do intermediário impuro da Parte 1 em DCM (0,8 mL) foi adicionado TFA (0,4 mL). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (10 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte D (73 mg; 17% - duas etapas. (65% de pureza).

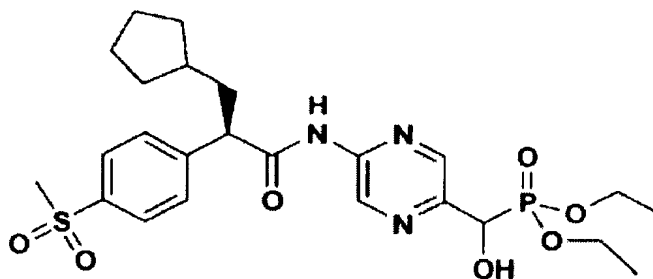
E.



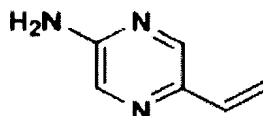
Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (78 μ L; 0,155 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte D Exemplo 1 (33 mg; 0,111 mmol) em DCM (0,25 mL). A solução foi esfriada para 0°C. DMF (7 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 1,5 hora em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl₃ (2 x 0,8 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,25 mL). Composto Parte D (38 mg; 0,144 mmol) foi adicionado seguido por piridina (27 μ L; 0,333 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (8 mL) e HCl aquoso 0,5 N (4 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (4 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC prepa-

rativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 14 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (29 mg; 648%) como um sólido amorfo. [M + H]⁺ = 543,0; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,95 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 19

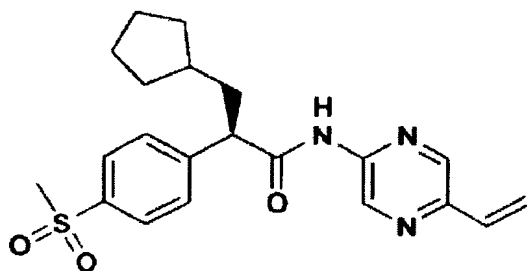


10 A.



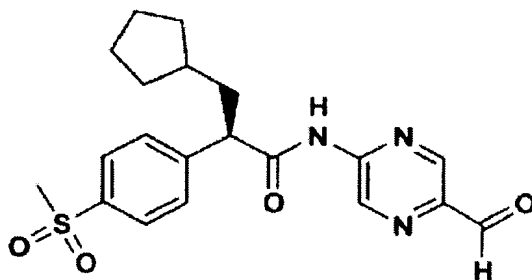
DMF (20 mL) foi adicionado a um frasco de reação contendo 5-bromo-2-pirazinamina (1,00 g; 5,75 mmoles), (Ph₃P)₄Pd(0) (199 mg; 0,173 mmol) e LiCl (853 mg; 20,13 mmoles). DIPEA (2,50 mL; 14,38 mmoles) foi adicionado seguido por tributyl (vinil)estanho (2,52 mL; 8,62 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 4 horas, então foi esfriada para RT. Uma solução de KF sat. Aquosa (20 mL) foi adicionada. Após agitar por 16 horas a mistura foi diluída com EtOAc (80 mL) e filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com H₂O (80 mL), seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 13 minutos, mantido a 100% por 4 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,41 g; 59%).

B.



Cloreto de oxalila (127 μ L de uma solução 2 M em DCM; 0,253 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto Parte D Exemplo 1 (50 mg; 0,169 mmol) em DCM (0,5 mL). A solução foi esfriada para 0°C. DMF (7 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após 1,5 hora em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl₃ (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi então dissolvido em DCM (0,6 mL). Composto Parte A (24,5 mg; 0,202 mmol) foi adicionado seguido por piridina (41 μ L; 0,507 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 1,5 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantido a 100% de solvente B por 3 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (70 mg; 100%).

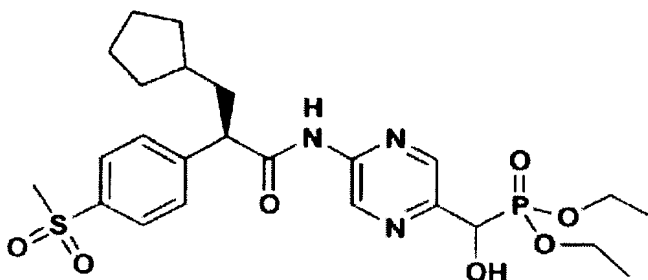
C.



Ácido acético (15 μ L) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (70 mg; 0,175 mmol) em DCM (0,50 mL). A solução foi esfriada para -78°C (gelo seco/acetona). Ozônio foi borbulhado através da solução até que ela ficou azul claro (~4 minutos). O banho de gelo seco/acetona foi removido e a reação foi deixada aquecer para RT. Após 5 minutos de agitação em RT a solução foi diluída com DCM (3 mL). NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL) foi adicionado (emulsão formada). A mistura foi concentrada *in vacuo* para remover DCM. A solução aquosa foi então extraída com EtOAc (4 mL). A

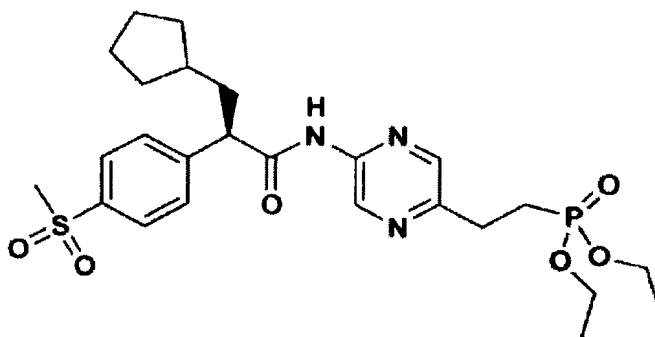
fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C (55 mg; 78%).

D.

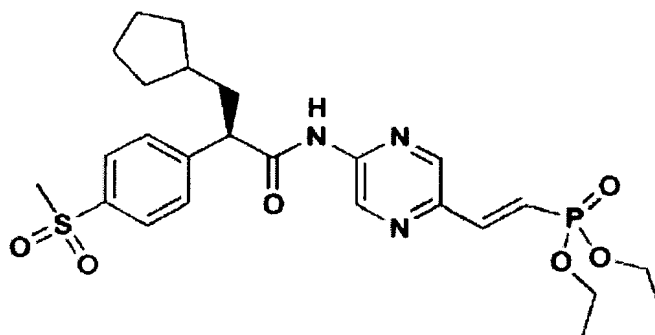


- Diethyl fosfito (8,0 μL ; 0,062 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte C (25 mg; 0,062 mmol) em THF (0,30 mL). TEA (8,68 μL ; 0,062 mmol) foi então adicionado. Após 8 horas em RT a solução foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 15 minutos, mantido até 20 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (15 mg; 45% de sólido amorfo) como uma mistura 1:1 de diastereômeros. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 540,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 5,13 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,43 (s, 1H).

EXEMPLO 20

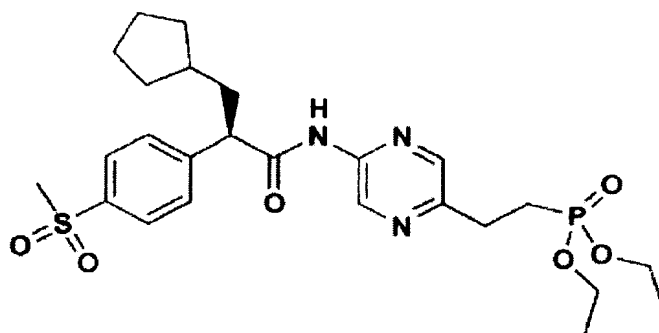


A.

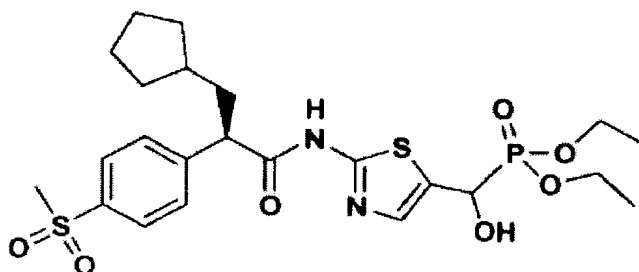


Uma solução de composto Parte C Exemplo 19 (26 mg; 0,065 mmol) em DCM (150 μ L) foi adicionada a uma solução de $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et}_2)_2$ (16,2 μ L; 0,065 mmol) em NaOH aquoso 5 N (150 μ L). Após uma hora em RT a mistura de reação foi dividida entre DCM (3 mL) e H_2O (2 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (35 mg; 100%).

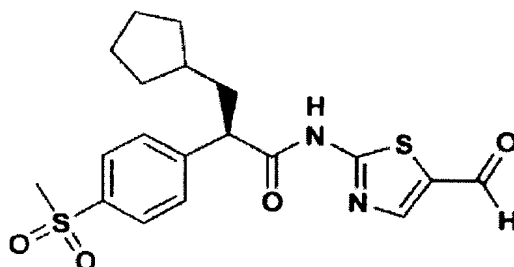
B.



Pd/C 10% (3 mg) foi adicionado a uma solução de composto Parte A (35 mg; 0,065 mmol) em MeOH (0,30 mL). Uma atmosfera de H_2 foi introduzida através de balão. Após 6 horas a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% solvente B durante 11 minutos, mantido até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:01 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (11 mg; 31%) como um sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 538,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

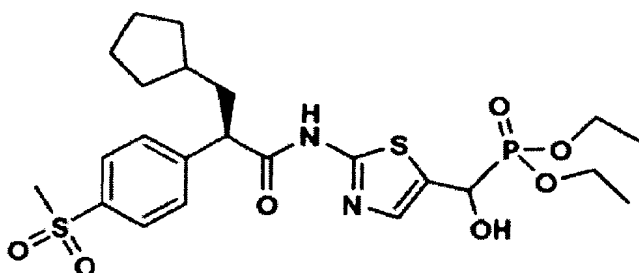
EXEMPLO 21

A.



Cloreto de oxalila (203 μL de uma solução 2M em DCM; 0,406 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte D Exemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol) em DCM (0,70 mL). DMF (10 μL) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. A mistura de reação foi agitada em RT por 1,5 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de CHCl_3 (2 x 2 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,90 mL). 2-Amino-5-formiltiazol (45,0 mg; 0,351 mmol) foi adicionado seguido por piridina (66,0 μL ; 0,810 mmol). Após 16 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de solvente B durante 6 minutos, mantido a 100% de solvente B por 8 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (27 mg; 25%).

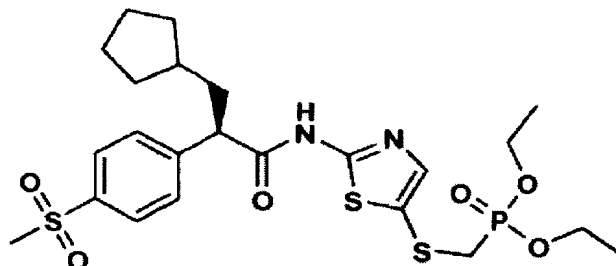
15 B.



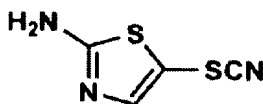
$\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (8,9 μLO ; 0,069 mmol) foi adicionado a uma solu-

ção de composto Parte A (27 mg; 0,066 mmol) em THF (0,30 mL). TEA (9,6 μ L; 0,069 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 20 horas, após o que mais $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (8,89 μ L; 0,069 mmol) e TEA (9,62 μ L; 0,069 mmol) foram adicionados junto com THF (0,10 mL). Após 20 horas a reação foi aquecida a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Após duas semanas em RT o resíduo que tinha se formado foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 20 minutos, onde solvente A = 90:10:01 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (27 mg; 75%; sólido amorfo) como uma mistura 1:1 de diastereômeros. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 540,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,21 (m, 4H), 5,18 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

15 EXEMPLO 22

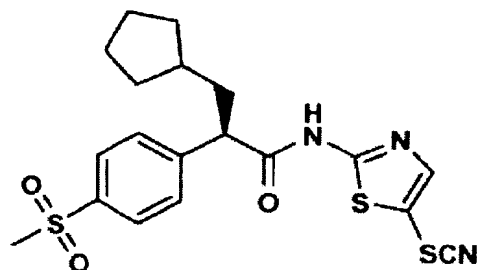


A.



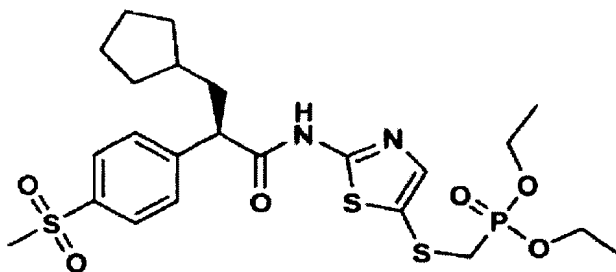
A uma solução de bromidrato de 2-amino-5-bromotiazol (10,0 g, 38,4 mmoles) em MeOH (50 mL) foi adicionado KSCN (15,0 g; 160 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então concentrada *in vacuo*, e H_2O (40 mL) foi adicionada ao resíduo. A mistura foi ajustada para pH 12 com NaOH aquoso 1N. Um precipitado foi formado, o qual foi coletado através de filtragem com sucção, e lavado com H_2O (3 x) e Et_2O (3 x). O sólido foi seco *in vacuo* por 18 horas para dar composto Parte A como um sólido marrom (2,8 g, 47%).

B.



A uma solução de tiocianato Parte A (800 mg; 5,09 mmoles) e Exemplo 1D (1,51 g, 5,09 mmoles) em THF (20 mL) foram adicionados DEPBT (3,05 g; 10,18 mmoles) e $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (1,8 mL; 10,18 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc e salmoura e extraído com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl aquoso 1N, H_2O , NaHCO_3 aquoso 5%, H_2O e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo EtOAc 10%/Hex para EtOAc 100%/Hexano) para dar composto Parte B (927 mg, 42%) como um sólido laranja.

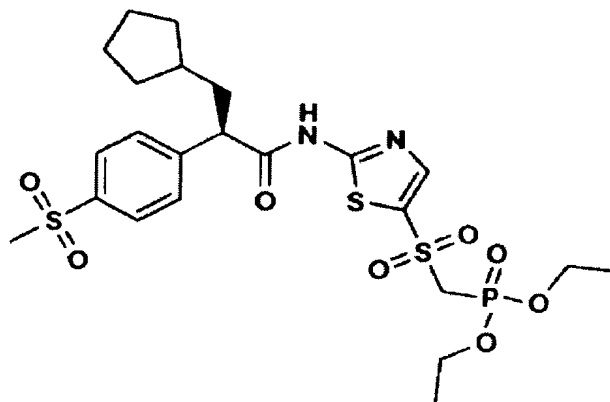
C.



A uma solução a 0°C de tiocianato B (50 mg; 0,11 mmol) em EtOH absoluto (2 mL) foi adicionado NaBH_4 (7 mg; 0,22 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, após o que NaBH_4 em excesso foi cuidadosamente extinto com acetona (0,5 mL). A mistura foi aquecida para RT e foi adicionada a um frasco carregado com $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ (41 mg, 0,15 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5u C18 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min, gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 8 minutos + tempo de

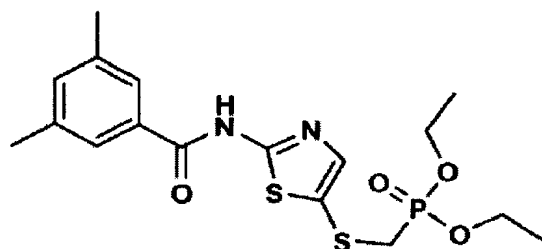
manutenção de 7 minutos em 100% de B, onde solvente A = 90:10:01 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (25,1 mg, 39% de rendimento) como um liofilato esbranquiçado. [M + H]⁺ = 561,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7,83 (d, J=8,4, 2H), 7,58 (d, J=8,3, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,92 (m, 5H), 3,15 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,09-1,36 (m, 11H), 1,12 (m, 6H).

EXEMPLO 23

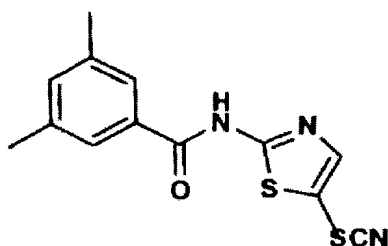


A uma solução de composto do Exemplo 22 (20 mg, 0,04 mmol) em MeOH (1 mL) e THF (1 mL) foi adicionado p-toluenossulfonil imidazol (24 mg, 0,11 mmol), H₂O₂ aquoso 30% (0,02 mL, 0,14 mmol) e NaOH aquoso 1N (1,0 mL). A reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi e concentra-
da in vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5u C18 21,2 x 100 mm; detecção a 200 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B du-
rante 8 minutos + tempo de manutenção de 7 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para
prover composto título (12 mg, 57% de rendimento) como um liofilato branco. [M + H]⁺ = 593,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,4, 2H), 7,59 (d, J=8,4, 2H), 4,08-3,94 (m, 5H), 3,13 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,02-1,10 (m, 11H), 1,10-1,06 (m, 6H).

EXEMPLO 24

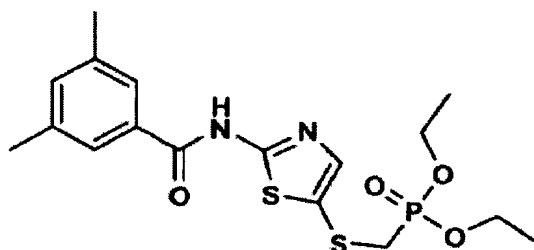


A.



5 A uma solução de ácido 3,5-dimetilbenzóico (800 mg; 5,3 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL) foram adicionados cloreto de oxalila (0,51 mL; 5,8 mmoles) e DMF (0,1 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em THF (20 mL) e amina Parte A Exemplo 22 (922 mg; 5,8 mmoles) e piridina (0,86 mL; 10,6 mmoles) foram adicionadas. A mistura foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc (60 mL), lavada com H_2O e salmoura, e extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (EtOAc 10%/Hex para EtOAc 100%/Hexano) para dar composto Parte A (770 mg; 51% de rendimento) como um sólido marrom.

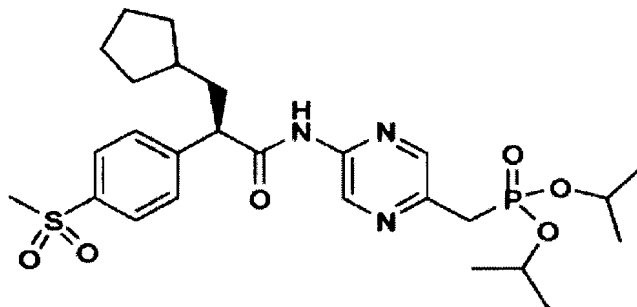
B.



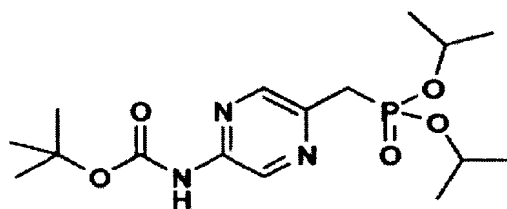
15 A uma solução a 0°C de composto Parte A (50 mg; 0,17 mmol) em EtOH absoluto (2 mL) foi adicionado NaBH_4 (13 mg; 0,35 mmol) e a mistura foi agitada por 1 hora a 0°C . O NaBH_4 em excesso foi extinto com acetona (0,5 mL) e a mistura foi aquecida para RT. A mistura foi adicionada a

um frasco carregado com $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}$ (62 mg; 0,22 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μm C18 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min, gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 8 minutos + tempo de manutenção de 7 minutos em 100% de B, onde solvente A = 90:10:01 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para prover o composto título (22,4 mg; 32% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 415,1$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,21 (m, 6H).

EXEMPLO 25

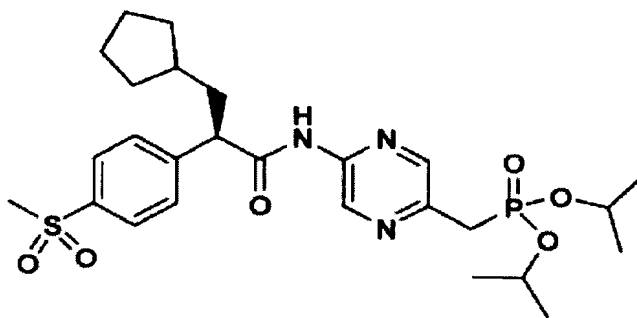


A.



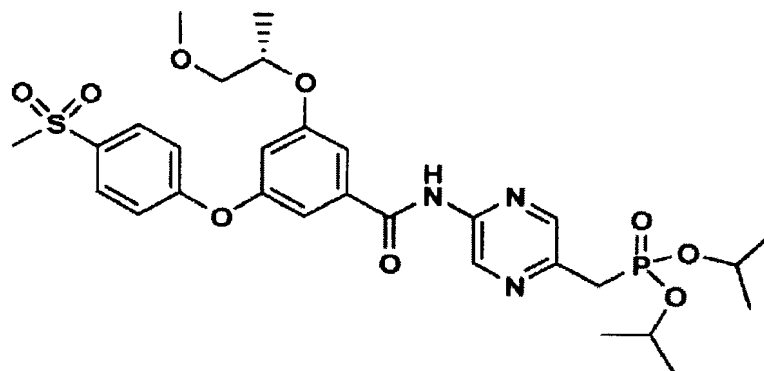
Uma mistura de terc-butil 5-(bromometil)pirazin-2-ilcarbamato (399 mg; 1,23 mmol) e $(i\text{PrO})_3\text{P}$ (2 mL) foi aquecida a 100°C da noite para o dia. A mistura de reação foi esfriada para RT, então foi cromatografada (120 g de SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0-50% de EtOAc em DCM, seguido por um gradiente contínuo de a partir de 0-100% de MeOH em DCM) para dar 399 mg (86% de rendimento) de composto Parte A como um sólido amarelo claro (88% de pureza através de HPLC). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 374,3$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,33 (d, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,25 -1,30 (m, 12H).

B.

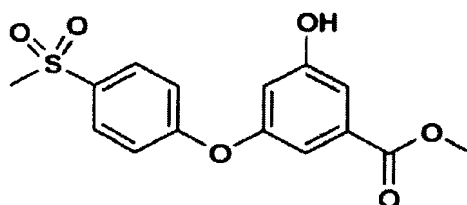


Uma solução a 0°C de Composto Parte A (200 mg; 0,535 mmol) em DCM (1 mL) foi tratada com 1 mL de HCl aquoso 4N em dioxana sob Ar. A mistura de reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (5 mL) e extraído com Et₂O para remover uma impureza. A solução aquosa foi basificada com NaOH aquoso 1N e extraída com DCM (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram enxaguados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para prover 103 mg (71% de rendimento) de diisopropil (5-aminopirazin-2-il)metilfosfonato como um sólido amarelo, ceroso. [M + H]⁺ = 274,3. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Ácido do Exemplo 1D foi convertido no cloreto ácido correspondente usando cloreto de oxalila (conforme descrito no Exemplo 2 Parte A). O cloreto ácido foi transferido com duas porções de 0,3 mL de DCM para uma mistura a 0°C da amina acima (45 mg, 0,165 mmol) e piridina (53,4 µL, 0,66 mmol) em DCM (0,7 mL) sob Ar. A reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia e extraída com DCM (5 mL). O extrato orgânico foi lavado com 2 mL cada de HCl aquoso a 0,1N, água e salmoura, foi seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo* para dar 142 mg de produto bruto. O material bruto foi cromatografado (40 g de SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 10-100% de EtOAc em DCM) para dar o composto título (25,6 mg; 28% de rendimento) como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 552,4; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,40 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,10 – 2,83 (m, 9H), 1,25 – 1,29 (m, 12H).

EXEMPLO 26

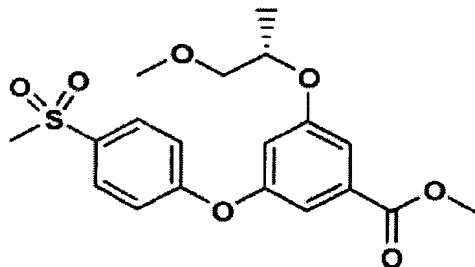
A.



A uma mistura rapidamente agitada de metil 3,5-diidroxibenzoato (38 g, 0,226 mol) e K_2CO_3 (47,7 g, 0,345 mmol) em DMF (150 mL) aquecida a 120°C sob Ar foi adicionada uma solução de 1-fluor-4-(metilsulfonil)benzeno (20 g, 0,115 mol) em DMF (50 mL) durante 3 horas. Após aquecer a 120°C da noite para o dia, a mistura de reação foi esfriada para RT, diluída com DMF (300 mL) e então tratada com Celite® como um auxiliar de filtro. A mistura de reação heterogênea foi filtrada e a torta do filtro foi enxaguada completamente com mais DMF. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*, e o resíduo foi dividido entre HCl aquoso 1N (200 mL) e EtOAc (250 mL). Mais 100 mL de água foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram enxaguados com água e salmoura (250 mL cada) e secos ($MgSO_4$). Voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em 3 porções. Cada porção foi absorvida em SiO_2 (~20 g) e cromatografada (330 g de SiO_2 ; eluição com um gradiente contínuo de 0-20% de EtOAc em CH_2Cl_2 seguido por EtOAc 20% isocrático: $CHCl_3$) para dar composto Parte A (14,77 g; rendimento combinado de 40%) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 323,0$; ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 2H), 7,33 (s,

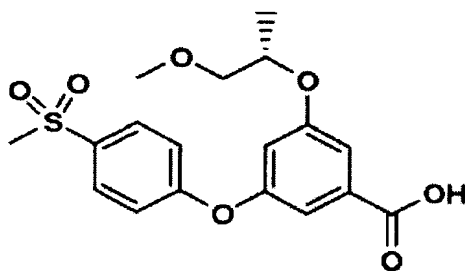
1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,89 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).

B.



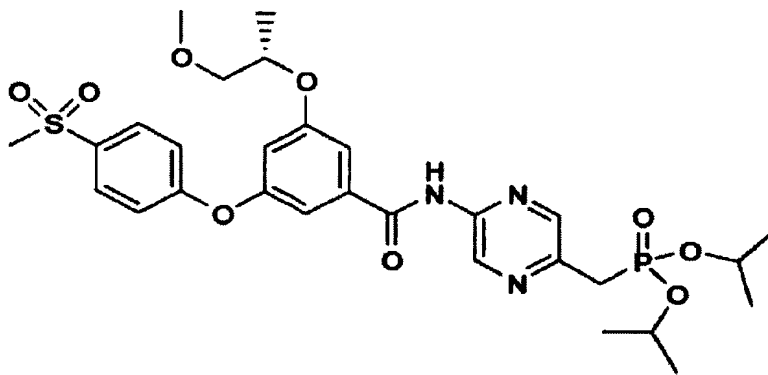
A uma mistura a 5°C de composto Parte A (5 g; 15,5 mmoles), (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (2 mL, 20,4 mmoles) e Ph₃P apoiado em polímero (13,4 g de 3 mmoles/g, 40,2 mmoles) em THF (175 mL) foi adicionada em gotas uma solução de DIAD (4,5 mL, 23,2 mmoles) em THF (25 mL) durante 25 minutos sob Ar (temperatura interna mantida em ≤ 5°C). A mistura de reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia e foi então filtrada. Os sólidos foram lavados completamente com THF e CH₂Cl₂. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*, redissolvidos em CH₂Cl₂ e divididos em 2 porções iguais. A primeira porção foi cromatografada (330 g de SiO₂; eluição com um gradiente contínuo de 0-10% de EtOAc em CH₂Cl₂ durante 40 minutos) para dar 2,53 g de composto Parte B puro como um óleo incolor. Frações de produto impuro desta coluna foram combinadas com o resto do produto bruto e esta mistura foi cromatografada como acima em 330 g de SiO₂, mas com um gradiente contínuo de a partir de 0-8% de EtOAc em CH₂Cl₂ para dar composto Parte B (3,02 g) como um óleo incolor. O rendimento combinado de composto Parte B foi 5,55 g (90%). [M + H]⁺ = 395,0; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).

C.



A uma solução a 0°C de composto Parte B (4,24 g, 10,75 mmoles) em THF (50 mL) e água (15 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (1,287 g, 53,7 mmoles). A mistura de reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia (reação completa através de LC/MS). A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e 50 mL de H₂O foram adicionados; a solução foi acidificada com HCl aquoso 5N. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos de EtOAc combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para prover composto Parte C (3,95 g; 96,5% de rendimento) como um vidro incolor. [M + H]⁺ = 381,1; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,13 (dd, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).

D.

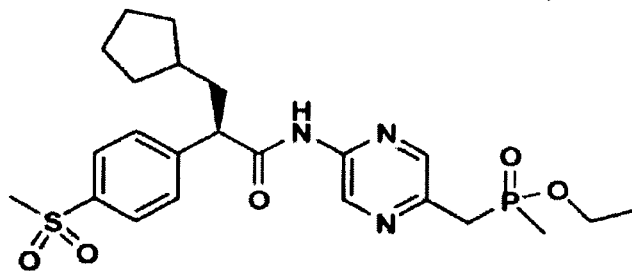


A uma solução de 0°C de composto do Exemplo 25A (199 mg, 0,533 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (1 mL) sob Ar. A mistura de reação foi deixada aquecer para RT. Após 5,5 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e dividida entre HCl aquoso 0,5 N e Et₂O (4 mL cada). A camada aquosa foi basificada com K₂CO₃ sólido, então extraída com DCM (3 x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos

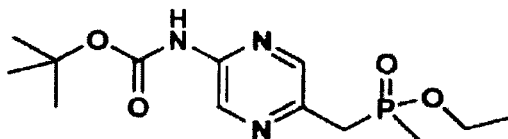
(MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para prover 108 mg (74%) de diisopropil (5-aminopirazin-2-il)metilfosfonato isolado como um sólido amarelo. [M + H]⁺ = 274,3.

O ácido Parte C (32 mg, 0,0841 mmol) foi convertido no cloreto
 5 ácido correspondente usando cloreto de oxalila (conforme descrito no E-
 xemplo 2 Parte A). O cloreto ácido bruto foi transferido com duas porções
 (0,2 mL cada) de DCM para uma mistura de diisopropil (5-aminopirazin-2-
 il)metilfosfonato (25,3 mg; 0,0926 mmol) e piridina (27,2 µL, 0,370 mmol) em
 DCM (0,4 mL) esfriada para 0°C sob Ar. A reação foi deixada aquecer para
 10 RT da noite para o dia. A mistura de reação foi então extraída com DCM (4
 mL), lavada com 2 mL de cada um de HCl aquoso 0,5 N, água, NaHCO₃ a-
 quoso sat. e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto
 bruto (47 mg) foi cromatografado (12 g de SiO₂; eluição com um gradiente
 contínuo de a partir de 15 a 100% de EtOAc em DCM) para prover 17,6 mg
 15 (30%) do composto título como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 636,3; ¹H-RMN
 (400 MHz, CDCl₃): δ 9,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, 2H),
 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,60 – 4,75 (m, 3H), 3,52
 – 3,63 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,25 – 1,36 (m, 15H).

EXEMPLO 27 (Isômero A) e EXEMPLO 28 (Isômero B)



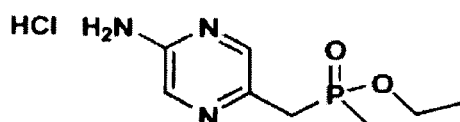
20 A.



Uma mistura de terc-butil 5-(bromometil)pirazin-2-ilcarbamato (300 mg, 1,04 mmol) e dietil metilfosfonito (0,2 mL) em THF (0,2 mL) foi aquecida da noite para o dia a 100°C, então esfriada para RT e dissolvida em

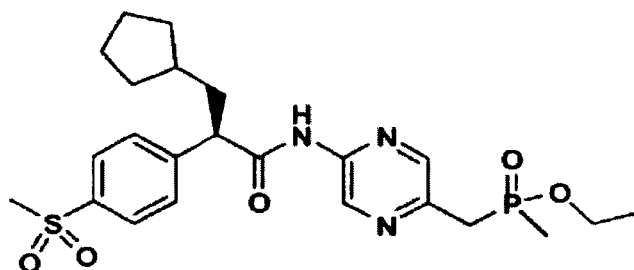
EtOAc (15 mL). A solução foi lavada com água (3 x 5 mL) e salmoura (5 mL), foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto (279 mg) foi cromatografado (SiO_2 ; 80 g; eluição com um gradiente contínuo de a partir de 0-100% de EtOAc em DCM) para dar composto Parte A (114 mg) como um sólido branco ceroso, que ainda continha algum subproduto de reagente de dietil metilfosfonito. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 316,3$.

B.



Uma solução a 0°C de composto Parte A (114 mg, 0,361 mmol) em DCM (1 mL) foi tratada com HCl 4 em dioxana (1 mL). A reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia, então foi diluída com Et_2O para precipitar completamente o sal de HCl de produto desejado e decantada. Este processo foi repetido várias vezes para dar composto Parte B (82 mg; 90%) como um sólido branco. LC/MS mostrou a $[\text{M} + \text{H}]^+ = 216,3$ correta para a amina livre.

C.



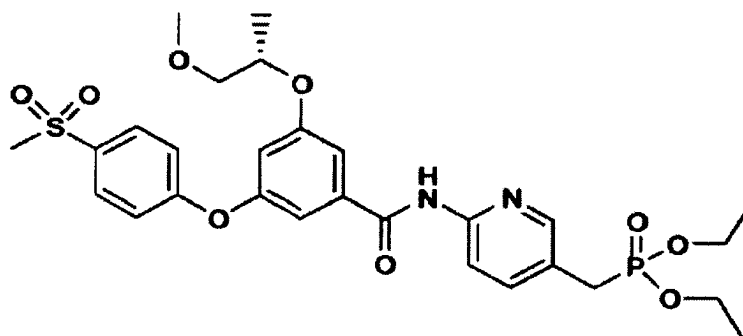
Composto Parte D Exemplo 1 (91,9 mg, 0,310 mmol) foi convertido no cloreto ácido correspondente usando cloreto de oxalila (conforme descrito no Exemplo 2 Parte A). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em um volume mínimo de DCM e adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte B (52 mg, 0,242 mmol) e piridina (78,2 μL , 0,968 mmol) em DCM (1 mL) sob Ar. A reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia, então foi diluída com DCM (7 mL) e lavada com duas porções de 2 mL de HCl aquoso 0,5 N, água, NaHCO_3 aquoso sat. e salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O material bruto (150 mg) foi cromatografado (40 g de SiO_2 ; eluição

com um gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em DCM, seguido por um gradiente contínuo de a partir de 0-10% de MeOH em DCM) para dar o produto diastereômeros (43 mg) como uma mistura. HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna YMC fase reversa ODS-A 5 μ 30 x 100 mm (eluição com um gradiente contínuo de 40-100% de 90:10:0,1 a 10:90:0,1 de água:MeOH:TFA) deu 17,9 mg de isômero A de eluição mais rápida e 18,3 mg do isômero B de eluição mais lenta. Cada uma das amostras acima foi dissolvida em 6 mL de DCM e enxaguada com 2 mL de NaHCO₃ aquoso sat. para remover TFA. As soluções de DCM foram enxaguadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas *in vacuo* para dar o Isômeros A e B desejados.

O isômero A (Exemplo 27) foi obtido como 16,8 mg de vidro incolor. $[M + H]^+ = 494,4$; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 3,96 – 4,12 (m, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,18 – 2,26 (m, 1H), 1,13 – 1,89 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,27 (m, 3H).

O isômero B (Exemplo 28) foi obtido como 15,6 mg de um vidro incolor: $[M + H]^+ = 494,4$; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 3,97 – 4,12 (m, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,16 – 2,26 (m, 1H), 1,13 – 1,88 (m, 9H), 1,54 (d, 3H), 1,28 (m, 3H).

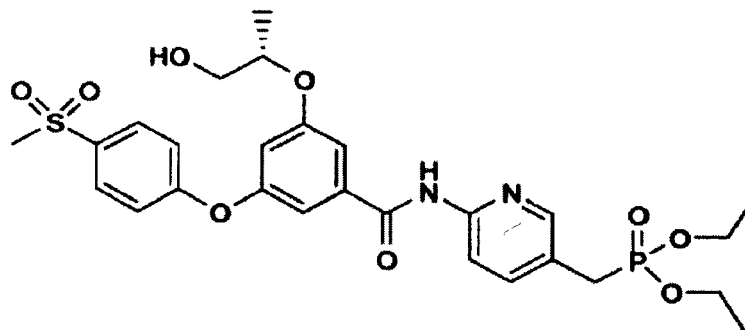
20 EXEMPLO 29



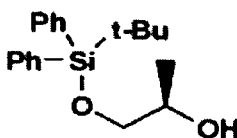
EDC (19,7 mg, 0,100 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0°C do ácido do Exemplo 26C (34,6 mg, 0,091 mmol), HOAT (14,8 mg, 0,109 mmol), dietil (6-aminopiridin-3-il)metilfosfonato (24,4 mg, 0,100 mmol) e Et₃N (12,6 μ L, 0,091 mmol) em 0,7 mL de DCM sob Ar. A mistura de reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia. Mais 12 mg de amina foram adicionados e agitação foi continuada por 4 dias. A reação foi extraída com 3

mL de DCM e lavada com 2 mL de cada um de HCl aquoso 0,5 N, água, NaHCO₃ aquoso sat. e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto (34 mg) foi purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna de 30 x 100 mm Phenomenex Axia Luna 5 μ C18 (gradiente contínuo de a partir de 30-100% de 90:10:0,1 a 10:90:0,1 de água:CH₃CN:TFA) para prover 29 mg de produto desejado. Este material foi dissolvido em 3 mL de DCM e lavado com duas porções de 1 mM de NaHCO₃ aquoso sat., salmoura e seco (MgSO₄). Concentração *in vacuo* proveu 20,8 mg (38% de rendimento) do composto título como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 607,3; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 – 7,17 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 3,50 – 3,62 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,23 – 1,35 (m, 9H).

EXEMPLO 30



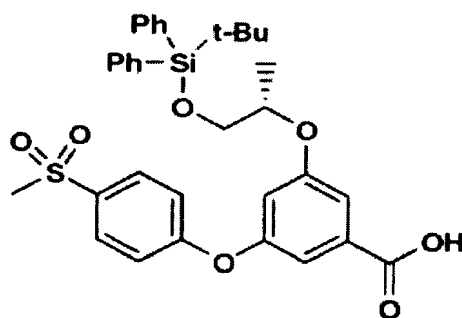
15 A.



Imidazol (1,86 g, 27,4 mmoles) foi adicionado a uma mistura de (R)-propano-1,2-diol (1 mL, 13,7 mmoles) e TBSCl (4,1 mL, 16,44 mmoles) em DMF (13 mL) em RT. A reação foi agitada em RT da noite para o dia, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído com DCM (25 mL) e lavado com água (20 mL). A camada aquosa foi reextraída com DCM (25 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto oleoso bruto (6 g)

foi cromatografado (120 g de SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0-20%, EtOAc em hexano) para dar composto Parte A (3,69 g, 86% de rendimento) como um óleo incolor. [M + H]⁺ não observado em LC/MS. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 3,91 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,07 (s, 9H).

B.

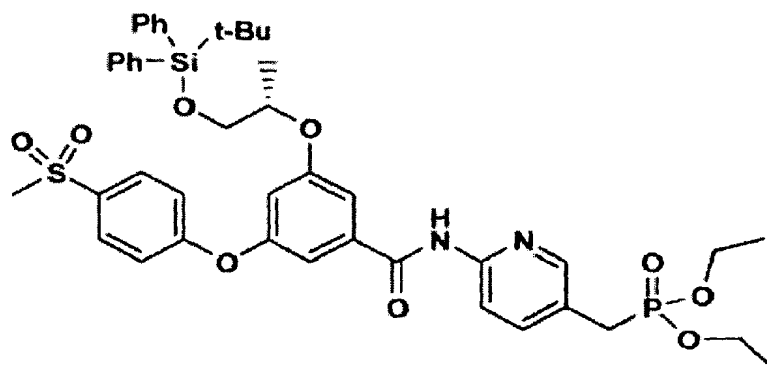


Uma solução de DIAD (0,216 mL, 1,12 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionada em gotas durante 3 minutos a uma mistura a 0°C do composto Parte A (304 mg, 0,967 mmol), metil 3-hidroxi-5-(4-metilsulfonil)fenoxi)benzoato (240 mg, 0,744 mmol) e Ph₃P apoiado em polímero (1,6 mmol/g de carga, 1,2 g, 1,92 mmol) em 10 mL de THF sob Ar. A reação foi deixada aquecer para RT. Após 3 horas em RT, a reação foi filtrada e a resina completamente enxaguada com THF e DCM. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; 40 g; gradiente contínuo de a partir de 0-40% de EtOAc em hexano) para dar produto parcialmente purificado (continha alguma DIAD redutase através de ¹H-RMN) que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

LiOH.H₂O (93 mg, 2,22 mmoles) foi adicionado a uma mistura a 0°C do metil éster do acima (nominalmente 0,744 mmol) em 4 mL de THF e 1 mL de água. A reação foi deixada aquecer para RT da noite para o dia. HPCL analítica indicou que ~16% do material de partida permaneceram, então mais LiOH.H₂O (31 mg) foi adicionado. Após mais 4,5 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, então ela foi dividida entre água e EtOAc (15 mL cada). A camada aquosa foi extraída com 15 mL de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com KHSO₄ aquoso 10% (10 mL), 10 mL de cada um de água e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados

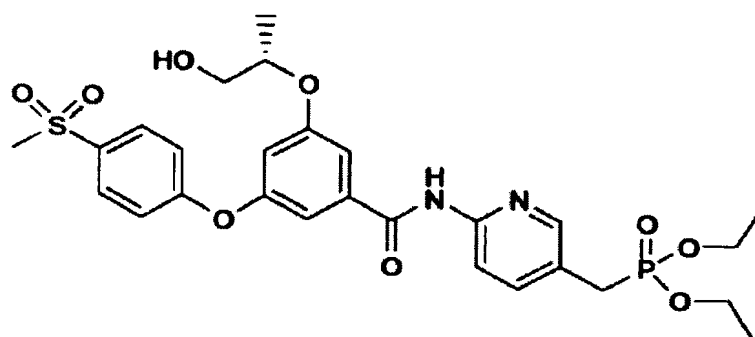
in vacuo para dar composto Parte B (402 mg, 90% de rendimento), que ainda continha um pouco de DIAD reduzido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) indicações parciais: δ 7,90 (d, 2H), 7,63 (d, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,30 – 7,43 (m, 7H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,77 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

C.



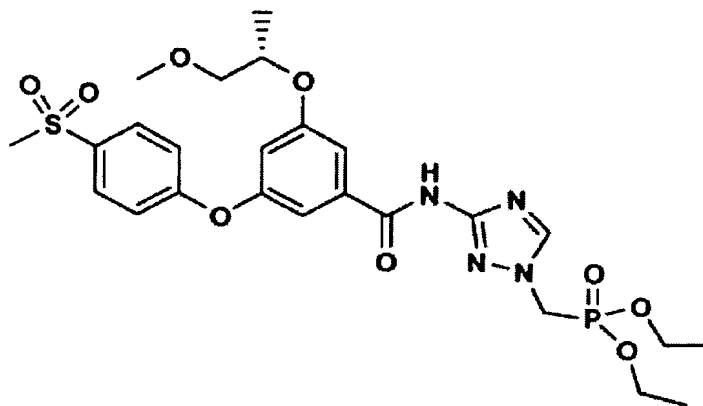
EDC (26,1 mg, 0,136 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0°C de composto Parte B (75 mg, 0,124 mmol), HOAT (20,2 mg, 0,149 mmol), dietil (6-aminopiridin-3-il)-metilfosfonato (39,3 mg, 0,161 mmol) e Et_3N (19 μL , 0,136 mmol) em 1,5 mL de DCM sob Ar. Após 5 dias, análise LC/MS mostrou uma razão de ca. De 62:9 de produto desejado para o éster de HOAT do ácido Parte B. Após mais 24 horas, a mistura de reação foi diluída com 7 mL de DCM e foi lavada com 2 mL cada de HCl aquoso 0,5 N, NaHCO_3 aquoso sat. e salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto (85 mg) foi cromatografado (12 g de SiO_2 :eluição com um gradiente contínuo de a partir de 0-5% de MeOH para DCM) para prover composto Parte C (46 mg; 45%) como um óleo incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 831,4$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,32 – 7,43 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 7,07 – 7,14 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,78 (dd, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,25 – 1,30 (m, 6H), 1,02 (s, 9H).

D.

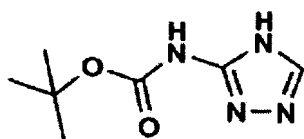


- A uma solução a 0°C de composto Parte C (46 mg, 0,0553 mmol) em 1,5 mL de THF sob Ar foi adicionado Bu₄NF (0,11 mL de uma solução a 1M em THF, 0,11 mmol). A reação foi deixada aquecer para RT. Após 4 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e dividida entre
- 5 6 mL de EtOAc e 2 mL de água. O extrato orgânico foi lavado com 2 mL de cada um de água e salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo*. O resíduo (44 mg) foi purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna de 30 x 100 mm Phenomenex Axia Luna 5 μ C18 (gradiente linear de a partir de 30-100% de 90:10:0,1 a 10:90:0,1 de água:CH₃CN:TFA).
- 10 O material purificado foi dissolvido em DCM (6 mL) e lavado com 2 mL de cada um de NaHCO₃ aquoso sat. e salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo* para dar o composto título (25 mg; 76%) como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 593,2; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,27 (m, 6H).
- 15

EXEMPLO 31

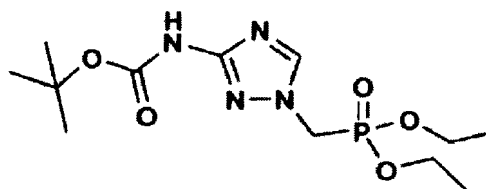


A.



A uma pasta fluida em RT de 3-amino-1,2,4-triazol (1,0 g, 11,9 mmoles) em hexanos (20 mL) foram adicionados TMEDA (0,07 g, 0,6 mmol) e di-terc-butil dicarbonato (3,89 g, 17,8 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 24 horas, vertida em NaHCO₃ aquoso sat. (150 mL) e o produto foi extraído com EtOAc (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂: gradiente contínuo de a partir de 0% de EtOAc/Hexano a 100% de EtOAc/Hex) para dar o composto Parte A desejado (1,33 g, 61% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 185,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (s, 1H), 1,66 (s, 9H)

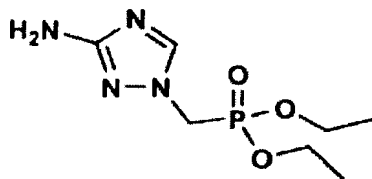
B.



A uma solução a 0°C de composto Parte A (0,550 g, 2,71 mmoles) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH 60% em óleo (0,119 g, 2,99 mmoles), em 1 porção, e a pasta fluida resultante foi agitada a 0°C por 1 hora. ICH₂PO₃Et₂ (0,830 g, 2,99 mmoles) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada da noite para o dia em RT. A mistura de reação foi vertida em salmoura (35 mL) e extraída com EtOAc (4 x 25 mL); os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna Axia de 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 15 minutos + mantido a 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10 de H₂O/MeOH e B = 90:10 de MeOH:H₂O) para prover o composto Parte B (0,059 g, 6,5% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 335,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 8,24 (d, J=1,76 Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,87 Hz, 2H), 4,10-4,00 (m,

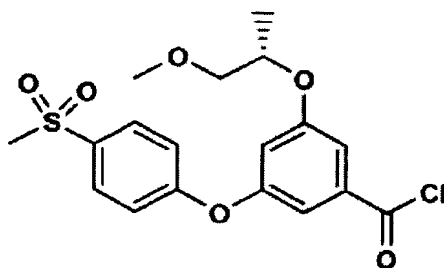
4H), 1,42 (s, 9H) 1,21 (t, $J=7,03$ Hz, 6H).

C.



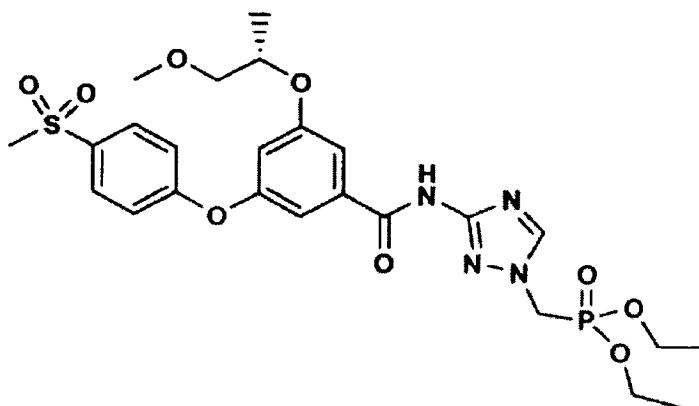
A uma solução RT de composto Parte B (0,059 g, 0,177 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado TFA (2,04 mL, 3,13 mmoles). A mistura de
 5 reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna de 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 15 minutos + mantido a 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10:0 de H_2O /MeOH :TFA e B =
 10 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para prover composto Parte C (0,050 g, 81% de rendimento) como um óleo transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,43 (d, $J=13,62$ Hz, 2H), 4,24-4,15 (m, 4H), 1,32-1,38 (m, 6H).

D.



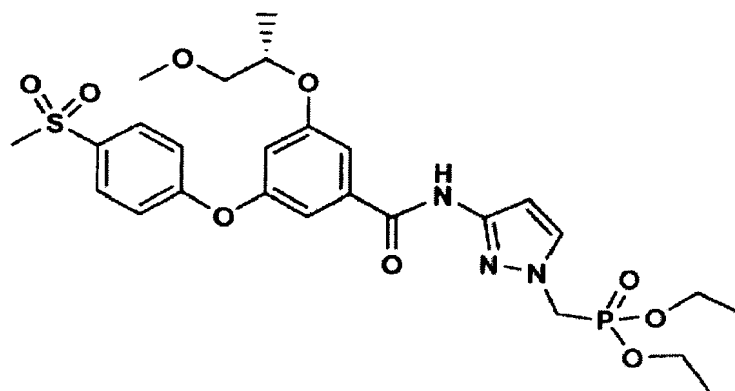
15 A uma solução RT do compost Parte C Exemplo 26 (0,023 g, 0,060 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foram adicionados cloreto de oxalila (10,6 μL , 0,121 mmol) e DMF (0,9 μL , 0,012 mmol) e a mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora. Voláteis foram removidos *in vacuo* para prover composto Parte D bruto (0,060 g) como um óleo amarelo.

20 E.

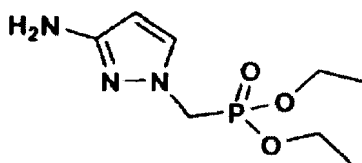


- A uma solução RT de composto Parte D bruto (0,060 g, 0,24 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foram adicionados uma solução de composto Parte C (0,031 g, 0,090 mmol) e piridina (0,019 mL, 0,241 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). A mistura de reação foi agitada em RT da noite para o dia, então foi
- 5 dividida entre NaHCO_3 aquoso sat. (1 mL) e EtOAc (2 mL); a fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso sat. (1 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA de 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a
- 10 100% de B durante 15 minutos + mantido a 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10 de H_2O :MeOH e B = 90:10 de MeOH: H_2O) para prover o composto título (0,007 g, 19,0% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 597,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (s, 1H), 8,42 (d, $J=1,76$ Hz 1H), 7,92 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=1,75$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=1,76$ Hz 1H), 7,15 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=1,76$ Hz), 6,88 (t, $J=2,19$ Hz 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,70 (d, $J=13,18$ Hz, 2H), 4,29-4,19 (m, 4H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,03$, 9H).
- 15

EXEMPLO 32



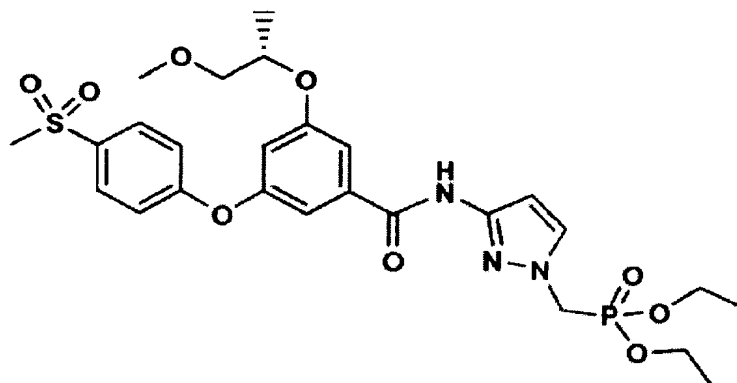
A.



A uma solução a 0°C de 1H-pirazol-3-amina (1,00 g, 12,03 mmoles) em DMF (25 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (2,70 g, 24,07 mmoles) e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. ICH₂PO₃Et₂ (3,35 g, 12,03 mmoles) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 1,5 hora, então foi deixada aquecer para RT e agitada em RT da noite para o dia. Voláteis foram removidos *in vacuo*, e o resíduo foi dividido entre salmoura (30 mL) e EtOAc (30 mL). O produto foi extraído com EtOAc (5 x 30 mL); os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA de 5 µm 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 20% de B durante 25 minutos + mantido a 2 minutos em 20% de B, onde A = 90:10 de H₂O:MeCN e B = 90:10 de MeCN:H₂O) para prover o composto

Parte A (0,470 g, 16,8% de rendimento) como um óleo pálido. [M + H]⁺ = 233,9; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (s, 1H), 5,66 (d, J=2,20 Hz, 1H), 4,36 (d, J=11,55 Hz, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 1,29 (t, J=7,15 Hz, 6H).

B.



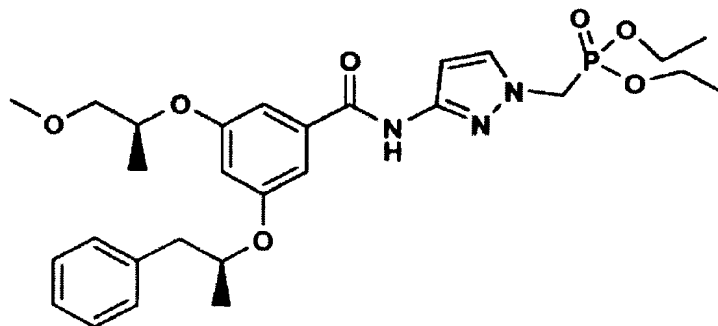
A uma solução RT do composto Parte C Exemplo 26 (0,16 g, 0,421 mmol) em DMF (8 mL) foram adicionados EDAC (0,161 g, 0,841 mmol), HOAT (0,114 g, 0,841 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,185 mL, 1,05 mmol) e a mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos. Uma solução de com-

5 posto Parte A (0,123 g, 0,526 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em RT da noite para o dia, então vertida em H_2O (40 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 15 mL); os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA de

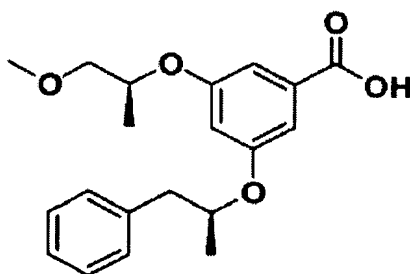
10 5 μm C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 1000% de B durante 25 minutos + mantido a 10 minutos em 100% de B, onde A = 90:10 de H_2O :MeCN e B = 90:10 de MeCN: H_2O) para prover o composto título (0,149 g, 59,4% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 596,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 7,92 (t, $J=1,65$ Hz, $J=3,3$ Hz 1H), 7,90 (t, $J=2,70$ Hz, $J=2,2$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=2,75$ Hz, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J=2,75$ Hz, $J=2,20$ Hz, 6,90 (d, $J=2,20$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J=2,20$ Hz, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,51 (d, $J=12,09$ Hz, 2H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,58 (dd, $J=10,44$ Hz, $J=6,05$ Hz, 1H),

15 3,51 (dd, $J=10,44$ Hz, $J=3,85$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,05$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J=7,14$ Hz, 6H).

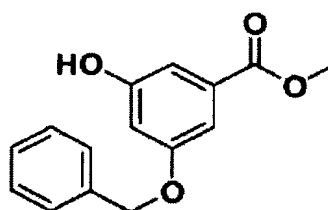
EXEMPLO 33



A.

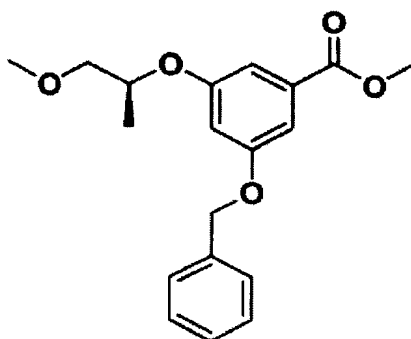


i.



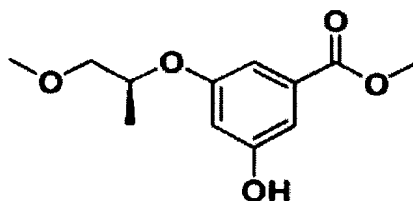
A uma solução de metil 3,5-diidroxibenzoato (10,0 g, 59,5 mmoles) em DMF (60,0 mL) sob Ar foi adicionado K_2CO_3 (12,4 g, 89,7 mmoles) em RT. Brometo de benzila (10,0 mL, 84,2 mmoles; filtrado em Al_2O_3 básico antes do uso) foi adicionado lentamente durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por 12 horas em RT e então cuidadosamente extinta com NH_4Cl aquoso sat. (50 mL), seguido por H_2O (350 mL). A suspensão aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (1x30 mL, 2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O (100 mL) e salmoura, secos [$MgSO_4$] e concentrados *in vacuo* para dar o produto bruto (27,0 g) como um óleo colorido dourado. O material bruto foi cromatografado (produto eluído durante a porção de EtOAc 30%/hexano de um gradiente em etapas (EtOAc 10-50%/hexano) para dar composto Parte A(i) (4,6 g, 30%) como um pó colorido creme.

ii.



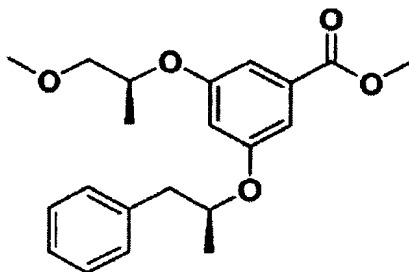
A uma solução a 0°C de omposto Parte A(i) (1,0 g, 3,9 mmoles) em THF (16,8 mL) foram sucessivamente adicionados (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (0,5 g, 5,8 mmoles) e Ph₃P (1,5 g, 5,8 mmoles), seguido pela adição lenta de DIAD (1,1 mL, 5,8 mmoles). A mistura de reação foi aquecida para RT e agitada em RT por 2 dias. A mistura de reação foi diluída com H₂O e extraída com Et₂O. A camada orgânica foi seca [MgSO₄] e concentrada *in vacuo* para dar um óleo amarelo, pálido, espesso. Este material bruto foi cromatografado (produto eluído durante a porção de EtOAc 10%/hexano de um gradiente em etapas de EtOAc 10-30%/hexano) para dar composto Parte A(ii) (1,1 g, 85% de rendimento) como um óleo incolor.

iii.

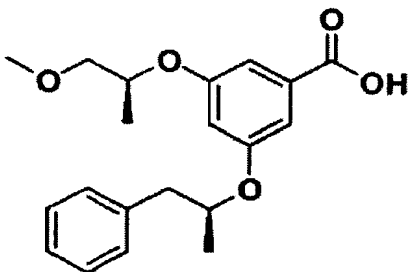


Um frasco contendo composto Parte A(iii) (1,2 g, 3,6 mmoles) em MeOH (45,5 mL) foi evacuado e recebeu fluxo de Ar. Em uma porção, Pd/C 10% (0,38 g, 0,36 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de H₂ por 12 horas em RT, então foi filtrada em Celite[®], que foi lavada com EtOAc. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A(iii) (0,81 g, 93% de rendimento) como um óleo amarelo.

iv.



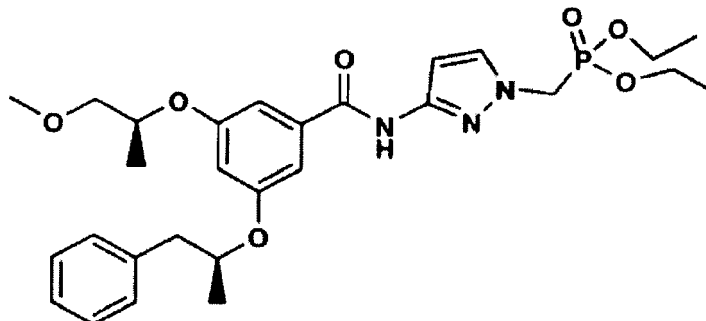
A uma solução a 0o de composto Parte A(iii) (0,14 g, 0,59 mmol) em THF (2,9 mL) foram adicionados Ph_3P (0,4 g, 1,3 mmol) e (R)-1-fenilpropan-2-ol (0,2 g, 1,3 mmol) sob Ar. A mistura de reação foi agitada por 5 minutos a 0°C, então DIAD (0,3 mL, 1,3 mmol) foi adicionado em gotas. A
 5 mistura de reação foi agitada em RT por 12 horas, então foi diluída com H_2O e extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos [MgSO_4] e concentrados *in vacuo* para dar um óleo amarelo pálido (1,0 g). Este material bruto foi cromatografado (produto eluído durante a porção de EtOAc 10%/hexano de um
 10 gradiente em etapas de EtOAc 5-20%/hexano) para dar composto Parte A(iv) (0,17 g, 81% de rendimento) como um óleo quase incolor.
 v.



A uma solução de composto Parte A(iv) (0,17 g, 0,5 mmol) em THF (1,8 mL) e H_2O (0,6 mL) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,02 g, 0,52 mmol)
 15 em RT. A mistura de reação agitada a 45°C por 1 hora; uma porção adicional de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi adicionada, e agitação foi continuada a 45°C. O material de partida foi consumido após 6 horas, e a reação foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a camada aquosa restante foi acidificada para pH 2 com HCl aquoso 0,5 N, então foi extraída com EtOAc (3 x). Os
 20 extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos [MgSO_4] e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A(v) (0,16 g, 86%) como

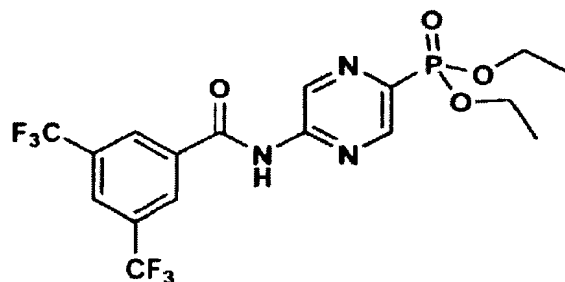
um óleo amarelo pálido.

B.

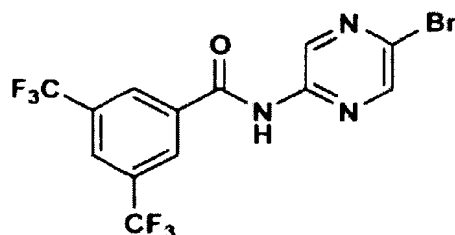


A uma solução em RT de composto Parte A(v) (0,030 g, 0,087 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol) e DIEA (0,038 mL, 0,218 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos, após o que uma solução de composto Parte A Exemplo 32 (0,025 g, 0,109 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em RT da noite para o dia, então foi vertida em água (7 mL); a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 100A 5 µm C18; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 25 minutos + mantido a 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10 de H₂O:MeCN e B = 90:10 de MeCN:H₂O) para prover o composto título (0,027 g, 56,3% de rendimento) como um óleo transparente. [M + H]⁺ = 560,4; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 5H), 7,00 (t, J=1,65 Hz, 1H), 6,97 (t, J=2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,63 (t, J=2,2 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,44 (d, J=11,54 Hz, 2H), 4,14-4,04 (m, 4H), 3,56 (dd, J=9,9 Hz, J=5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=9,89 Hz, J=3,84 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, J=13,74 Hz, J=6,04 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=13,74 Hz, J=6,04 Hz, 1H), 1,26 (m, 12H).

EXEMPLO 34

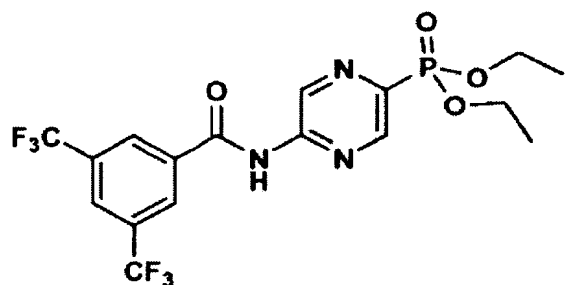


A.



A uma solução a 0°C de ácido 3,5-bis(trifluormetil)benzóico (129 mg, 0,50 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foram adicionados cloreto de oxalila (0,375 mL, 0,75 mmol, 2 M em CH₂Cl₂) e DMF (1 gota). A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos e foi então aquecida para RT e foi agitada por 4 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo*. A uma solução do resíduo de cloreto ácido em CH₂Cl₂ (3 mL) foram adicionadas 5-bromopirazin-2-amina (130 mg, 0,75 mmol) e piridina (0,061 mL, 0,75 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas e foi diluída com CH₂Cl₂ (6 mL) e foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (1 mL x 2), água (1 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (1 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂) para prover Composto Parte A (40 mg, 19% de rendimento) como um sólido branco.

B.

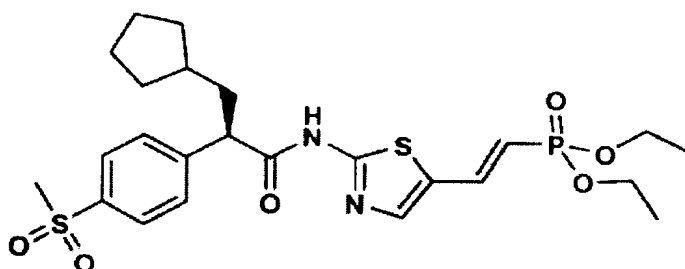


15

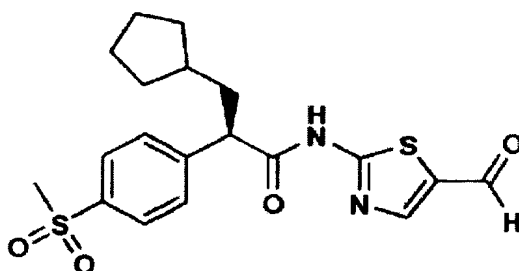
THF (desgaseificado) (0,40 mL) foi adicionado a um composto

Parte A (25,0 mg; 0,60 mmol) e $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pdo}$ (13,9 mg; 0,012 mmol). $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (1,33 μL ; 0,072 mmol) foi adicionado seguido por TEA (11,7 μL ; 0,084 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 85°C por 5 horas, então foi esfriada para RT e dividida entre EtOAc (3 mL) e salmoura (3 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 μm 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 45 a 100% solvente B durante 12 minutos, mantido até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 (11,6 mg; 41%) como um sólido amarelo claro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 472,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (t, 6H), 4,27 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

EXEMPLO 35



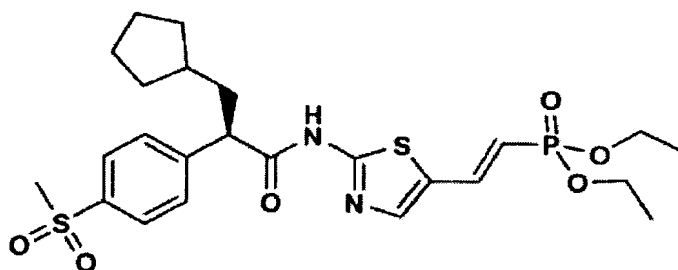
A.



DIPEA (66 μL ; 0,378 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de composto Parte D Exemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol), 2-amino-5-formiltiazol (43,3 mg, 0,338 mmol) e HOAt (44,0 mg; 0,324 mmol) em DMF (1,0 mL). EDAC (62,0 mg; 0,324 mmol) foi adicionado. Após 3 horas em RT, a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (8 mL) e H_2O (8 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 1N (5 mL), NaHCO_3 aquoso sat. (5 mL) e salmoura (5 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto

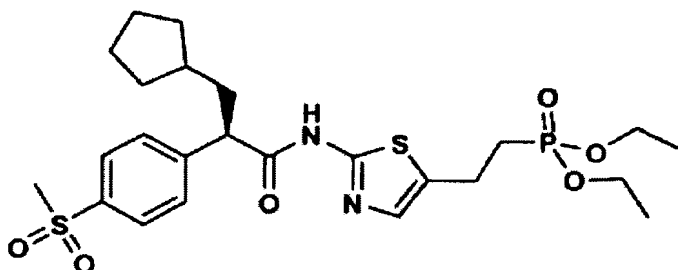
foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 11 minutos, mantido a 100% de EtOAc por 4 minutos) para dar composto Parte A (81 mg; 74%) como uma espuma.

B.



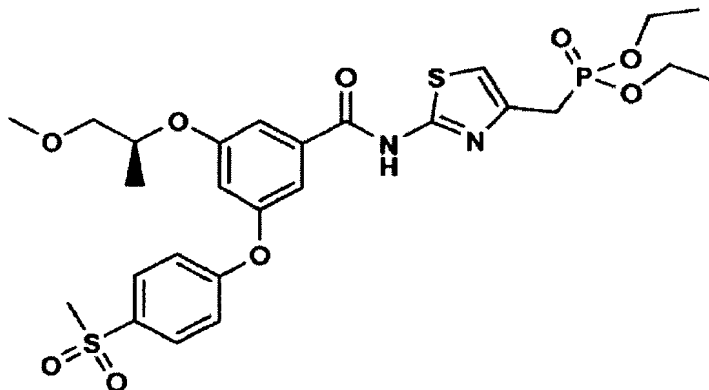
- 5 $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et})_2$ (59,4 μL ; 0,239 mmol) foi adicionado a uma mistura de LiCl em pó (10,13 mg; 0,239 mmol) em CH_3CN (1,0 mL). DBU (35,7 μL ; 0,239 mmol) foi adicionado seguido por uma solução de composto Parte A (81,0 mg; 0,199 mmol) em CH_3CN (1,0 mL). Após 24 horas em RT mais $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et})_2$ (9,92 μL ; 0,040 mmol), DBU (5,96 μL ; 0,040 mmol) e LiCl (1,7
- 10 mg; 0,040 mmol) foram adicionados. Após 72 horas a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (8 mL) e HCl aquoso 0,2 N (8 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (6 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0% a 100% de EtOAc em hexanos durante
- 15 6 minutos, mudado para MeOH 2% em EtOAc e mantido por 8 minutos) para dar o composto título (67 mg; 62%) como um sólido incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 541,1$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)(19:1, E/Z): δ 1,15 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 4,12 (m, 5H), 5,88 (dd, $J = 17,3$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,89 (d,
- 20 2H), 8,14 (dd, $J = 17,1$ Hz, 1H).

EXEMPLO 36



Pd(OH)₂ 20% (16 mg) foi adicionado a uma solução de composto do Exemplo 35 (35 mg; 0,065 mmol) em MeOH (0,40 mL). Uma atmosfera de H₂ (g) foi introduzida através de balão. Após 48 horas de agitação, a mistura de reação foi filtrada. O catalisador foi enxaguado com MeOH (1,5 mL). EtOAc (1,5 mL) e CHCl₃ (1,5 mL) e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 u 20 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 10 minutos, mantido até 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H₂O:TFA) para prover o composto título (18 mg; 51%). [M + H]⁺ = 543,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,29 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,96 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

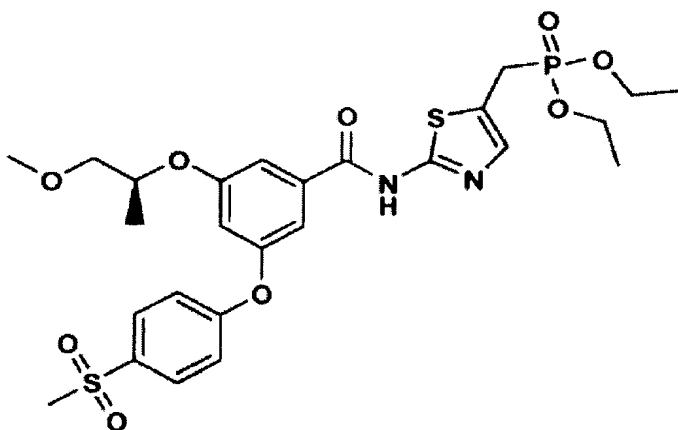
EXEMPLO 37



DIPEA (387 µL; 2,22 mmoles) foi adicionado a uma solução fria (°C) de composto Parte C Exemplo 26 (704 mg; 1,85 mmol). O composto Parte E Exemplo 13 (556 mg; 2,22 mmoles) e HOAt (302 mg; 2,22 mmoles) em DMF (7,4 mL). EDAC (426 mg; 2,22 mmoles) foi adicionado. Após 24 horas em RT, a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (100 mL) e H₂O (75 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (50 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (50 mL) e salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 u 30 x 250 mm; taxa de fluxo = 30 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 25 minutos, mantido até 30 minutos, onde solvente

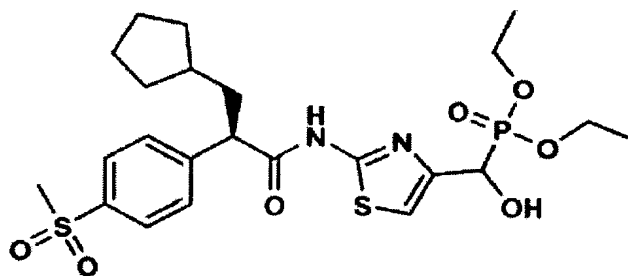
A = 90:10:01 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de CH₃CN:H₂O:TFA). O produto foi purificado através de HPLC preparativa uma segunda vez usando as mesmas condições, mas usando MeOH ao invés de CH₃CN para dar o composto título (778 mg; 69%) como uma espuma branca. [M + H]⁺ = 613,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, 6H), 1,35 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 4,69 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 38

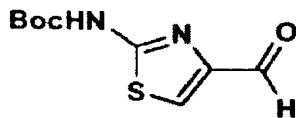


O composto título (39 mg; 78%; sólido amarelo) foi sintetizado a partir do composto Parte D Exemplo 15 empregando o procedimento descrito para o Exemplo 37. [M + H]⁺ = 613,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (m, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 39

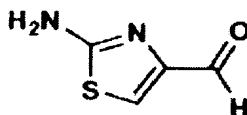


A.



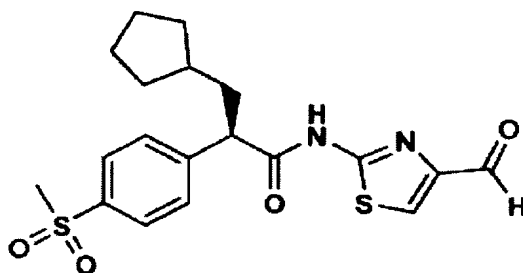
Uma solução de composto Parte B Exemplo 13 (0,94 g; 4,08 mmoles) em DCM (8 mL) foi adicionada em gotas a uma solução a 0°C de periodinana Dess-Martin (1,82 g; 4,82 mmoles) em DCM (8 mL). Após 20 horas em RT, a reação foi diluída com DCM (4 mL) e NaOH aquoso 1,0 N (6 mL). Após agitar por 10 minutos, a mistura foi filtrada através de Celite®. A fase orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 50% de EtOAc em hexanos durante 12 minutos, mantido a 50% de EtOAc em hexanos por 8 minutos) para dar composto Parte A (0,65 g; 70%) como um sólido branco.

B.



TFA (2,0 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte A (0,64 g; 2,80 mmoles) em DCM (4,0 mL). Após 20 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (10 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (8 mL). A fase aquosa foi isolada e extraída com EtOAc (5 x 8 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,30 g; 83%) como um sólido amarelo.

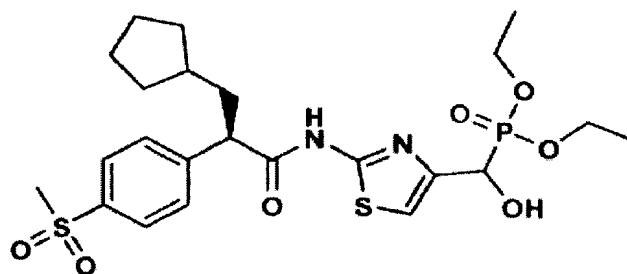
C.



DIPEA (88,7 µL; 0,509 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de composto Parte D Exemplo 1 (130 mg; 0,439 mmol), composto Parte

B (67,4 mg; 0,526 mmol) e HOAt (69,3 mg; 0,509 mmol) em DMF (1,5 mL). EDAC (97,6 mg; 0,509 mmol) foi adicionado. Após 20 horas agitando em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (12 mL) e H₂O (12 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (8 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (8 mL) e salmoura (8 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 80% de EtOAc em hexanos durante 13 minutos, mantido a 80% de EtOAc em hexanos por 3 minutos) para dar composto Parte C (100 mg; 56%) como uma espuma amarela.

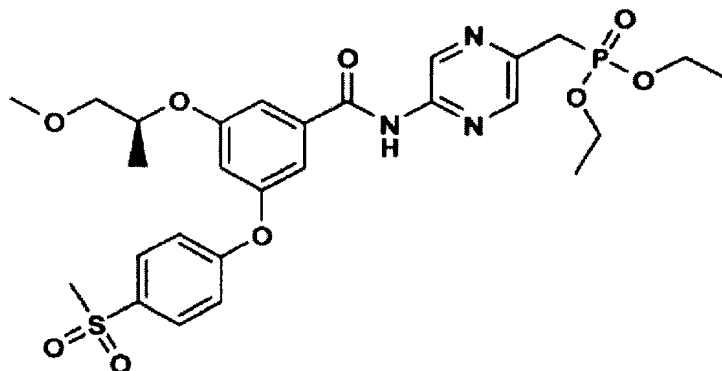
10 D.



H(O)P(OEt)₂ (10,0 µL; 0,078 mmol) foi adicionado ao composto Parte C (30,0 mg; 0,074 mmol) seguido por piridina (6,6 µL; 0,081 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 5 horas, então esfriada para RT. Após 48 horas mais H(O)P(OEt)₂ (10,0 µL; 0,078 mmol) e piridina (10,0 µL; 0,123 mmol) foram adicionados e aquecimento a 70°C foi continuado. Após 7 horas a reação foi esfriada para RT e diluída com EtOAc (3 mL), lavada com HCl aquoso 1,0 N (1,5 mL) e salmoura (1,5 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 3 minutos, mudado para MeOH a 3% em EtOAc e mantido por 8 minutos). O produto foi então purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 u 20 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min, 10 a 100% solvente B durante 10 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeO:H₂O:TFA) para dar o composto título (14 mg; 35%) como um sólido amarelo claro (misturas diastereomérica). [M + H]⁺ = 545,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 1,49 (m,

2H), 1,60 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,16 (m, 4H), 5,18 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

EXEMPLO 40



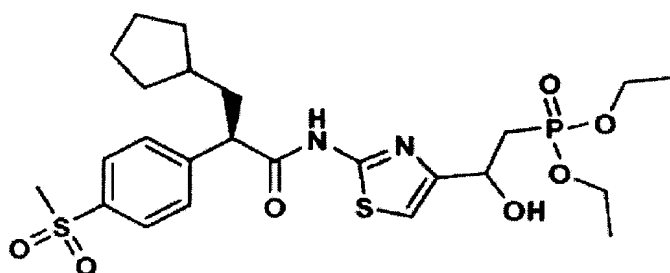
5 Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (45,0 μ L; 0,091 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte C Exemplo 26 (23,0 mg; 0,060 mmol) em DCM (0,20 mL). DMF (5 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de DCM (2 x 1 mL). O cloreto

10 ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,25 mL). O composto Parte B Exemplo 7 (16,2 mg; 0,066 mmol) foi adicionado seguido por piridina (14,6 μ L; 0,180 mmol). Após 20 horas em temperatura ambiente a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (4 mL) e HCl aquoso 0,5 N (3 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL) e salmoura (3

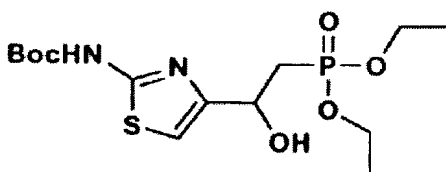
15 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 u 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:01 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (13 mg; 36%) como um sólido

20 branco. $[M + H]^+ = 608,2$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,57 (q, 2H), 4,13 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

EXEMPLO 41

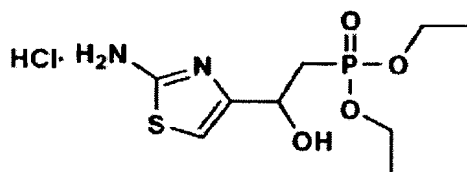


A.



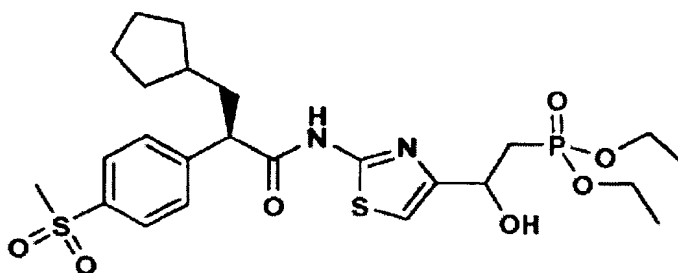
nBuLi (575 μ L de uma solução a 1,6 M em hexanos; 0,920 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução fria (-78°C) de $\text{Me}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (134 μ L; 0,920 mmol) em THF (0,30 mL). Após 20 minutos uma solução do composto Parte A Exemplo 39 (100 mg; 0,438 mmol) em THF (0,70 mL) foi adicionada em gotas. Após 1 hora a -78°C , a reação foi extinta através da adição de AcOH (63 μ L; 1,10 mmol). A reação foi aquecida para RT e concentrada usando uma corrente de Ar. O resíduo foi dividido entre EtOAc (5 mL) e salmoura (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 8 minutos, mudado para MeOH 4% em EtOAc e mantido por 6 minutos) para dar composto Parte A (104 mg; 63%) como um xarope.

B.



HCl (100 μ L de uma solução 4,0 N em 1,4-dioxana) foi adicionado a um composto Parte A (104 mg; 0,273 mmol). Após 20 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B (64 mg; 75%) como um óleo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

C.



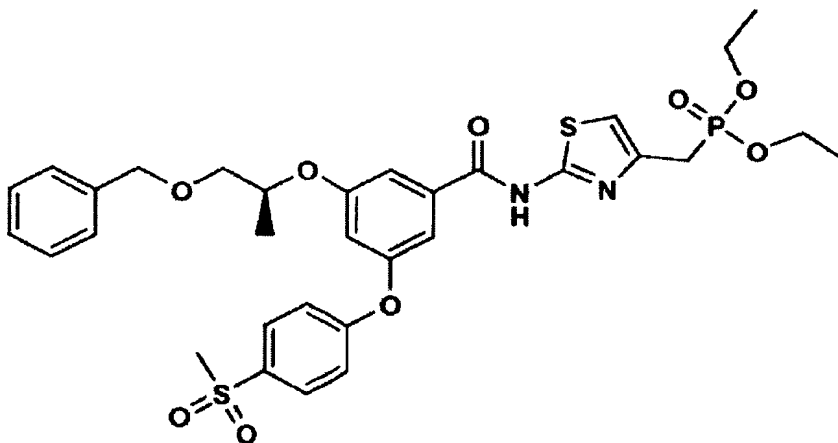
DIPEA (56,0 μ L; 0,324 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de composto Parte D Exemplo 1 (32,0 mg; 0,108 mmol), composto Parte B (48,0 mg; 0,151 mmol) e HOAt (16,9 mg; 0,124 mmol) em DMF (0,42 mL). EDAC (23,8 mg; 0,124 mmol) foi adicionado. Após 2 horas em RT a

5 mistura de reação foi dividida entre EtOAc (4 mL) e HCl aquoso 0,5 N (3 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso sat. (3 mL) e salmoura (3 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 u 20 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 12 minutos,

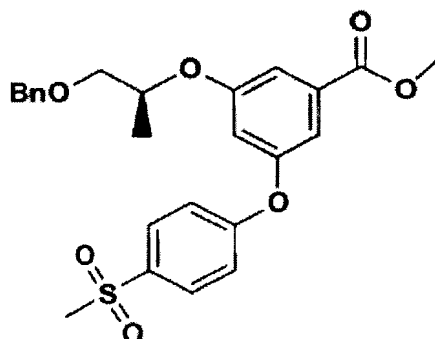
10 mantido até 14 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar o composto título (27 mg; 45%) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 559,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,16 (m,

15 4H), 5,19 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

EXEMPLO 42

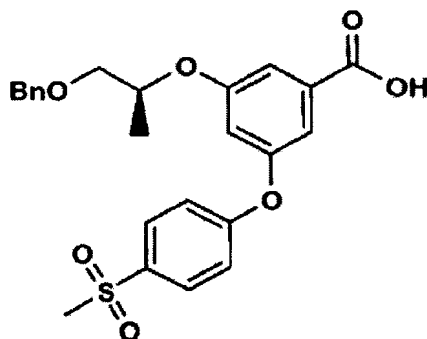


A.



A uma solução fria (temperatura interna mantida a $\leq 5^{\circ}\text{C}$) do Exemplo 26A (3,7 g, 11,5 mmoles), (R)-(-)-1-benziloxi-2-propanol (2,5 g, 15 mmoles) e Ph_3P apoiado em polímero (30 g de 1 mmol/g, 30 mmoles) em THF (150 mL) sob N_2 (g) foi adicionada em gotas durante 15 minutos uma
 5 solução de DIAD (3,4 mL, 17,3 mmoles). A mistura de reação foi aquecida para RT e foi agitada por 18 horas, então filtrada. Os sólidos foram lavados completamente com THF e CH_2Cl_2 . Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. A mistura foi cromatografada (SiO_2 :EtOAc/Hexano 1:1) para dar composto Parte A (6,0 g, 110%) como um óleo incolor. $[\text{M} + \text{H}] = 471,2$;
 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (2 H, d, $J=8,79$ Hz), 7,48 (1 H, s), 7,27 - 7,37 (6 H, m), 7,09 (2 H, d, $J=8,79$ Hz), 6,83 - 6,89 (1 H, m), 4,60 - 4,69 (1 H, m), 4,58 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,54 - 3,70 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 1,34 (3 H, d, $J=6,15$ Hz).

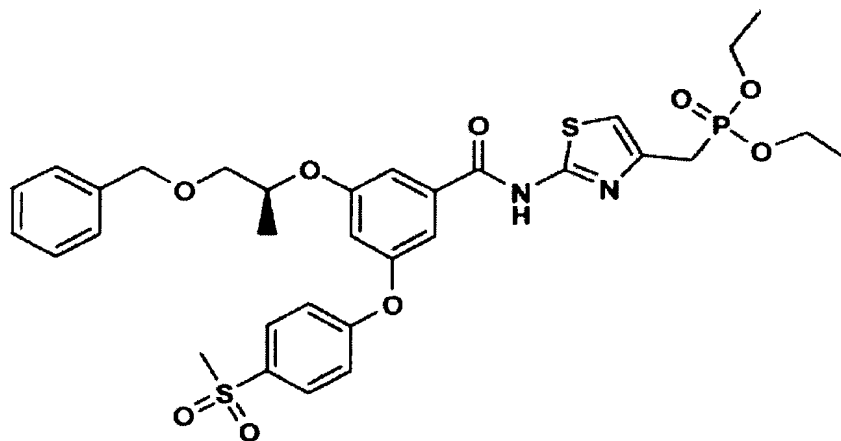
B.



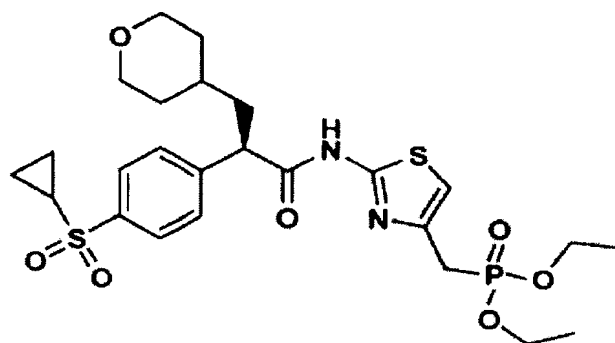
15 Uma solução de Parte A (6 g, 13 mmoles), LiOH (1,6 g, 39 mmoles) e H_2O (50 mL) em THF (20 mL) foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. A solução aquosa foi lavada com Et_2O (15 mL x 4), acidificada para pH 4 com HCl concentrado e foi extraída com EtOAc (50

mL). A camada orgânica foi lavada com H₂O, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B (5 g, 95%) como um sólido branco. [M + H]=457,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (2 H, d, J=8,79 Hz), 7,52 (1 H, s), 7,27 - 7,38 (6 H, m), 7,11 (2 H, d, J=8,79 Hz), 6,90 (1 H, t, J=2,20 Hz), 4,61 - 4,70 (1 H, m), 4,59 (2 H, s), 3,56 - 3,70 (2 H, m), 3,07 (3 H, s), 1,35 (3 H, d, J=6,59 Hz).

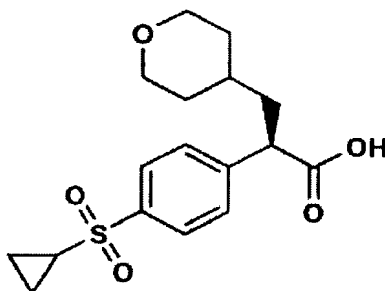
C.



DIPEA (22,0 µL, 0,127 mmol) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte C (50 mg; 0,110 mmol), composto Parte E Exemplo 10 13 (33,0 mg; 0,131 mmol) e HOAt (17,0 mg; 0,127 mmol) em DMF (0,44 mL), seguido por EDAC (24,0 mg; 0,127 mmol). Após 24 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (7 mL) e HCl aquoso 0,5 N (5 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (5 mL) e salmoura (5 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado 15 (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0 a 100% em hexanos durante 12 minutos, mantido a EtOAc 100% por 4 minutos). O produto foi purificado mais através de dissolução de MeOH (1 mL) e carregamento de uma coluna SAX de 0,5 g (troca de ânion forte). A coluna foi eluída com MeOH (4 mL). O filtrado foi concentrado para dar composto título (50 mg; 67%) como 20 um resíduo amarelo claro. [M + H]⁺ = 689,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, 6H), 1,34 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

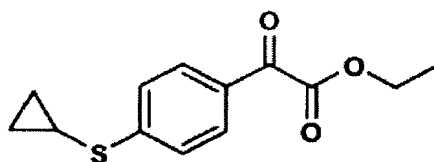
EXEMPLO 43

A.



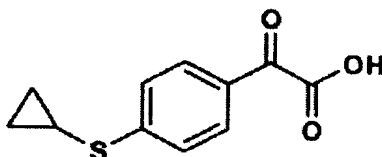
Nota: O procedimento a seguir foi adaptado do WO 2006/016178 e do WO 2006/016174.

5 i.



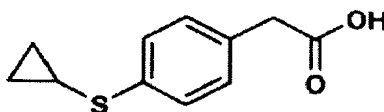
A uma suspensão a 0°C de NH₄Cl (8,44 g, 63,3 mmoles) em DCM (40 mL) foi adicionado etil 2-cloro-2-oxoacetato (5,53 mL, 49,7 mmlo-es) durante 10 minutos. A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos. Sulfeto de ciclopropil fenila (6,5 mL, 45,2 mmoles) foi então adicionado durante um período de 45 minutos, mantendo a temperatura a 0°C. [Nota: quando sulfeto foi adicionado, a reação imediatamente ficou de cor púrpura/vermelho forte]. A reação foi deixada aquecer para RT e foi agitada em RT por 18 horas. Água gelada (100 mL) foi lentamente adicionada à mistura a 0°C. A fase orgânica foi lavada com H₂O (2x), NaHCO₃ aquosa sat. (2x) e novamente com H₂O. A camada orgânica foi seca [MgSO₄] e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A(i) bruto (6,1 g, 54%) como um óleo amarelo.

ii.



Uma solução de composto Parte A(i) (6,1 g, 24,37 mmoles) em tolueno (50 mL) foi aquecida para 50°C com agitação. NaOH aquoso 3N (9,75 mL, 29,2 mmoles) foi adicionado em gotas enquanto mantendo a temperatura a 60°C. Após a adição estar completa, a reação foi agitada a 50°C por 4 horas, então foi esfriada para RT e neutralizada através da adição cuidadosa de HCl concentrado (0,821 mL, 26,8 mmoles). A reação foi agitada em RT por 18 horas. A fase orgânica foi concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A(ii) bruto (6,0 g, 111%) como um sólido amarelo.

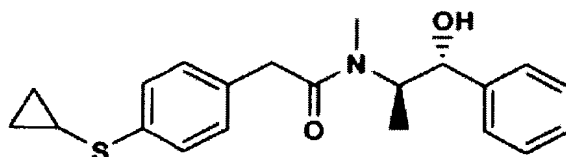
iii.



A NH_2NH_2 , H_2O (5,89 mL, 121 mmoles) e a -78°C foi adicionado composto Parte A(ii) (5,4 g, 24,30 mmoles) em uma porção, e a reação foi aquecida para 80°C com agitação, então foi esfriada para RT. KOH (0,818 g, 14,58 mmoles) foi adicionado; a reação foi agitada em RT por vários minutos, e então uma segunda porção de KOH (0,818 g, 14,58 mmoles) foi adicionada. A reação foi agitada em RT por vários minutos, e então uma terceira porção de KOH (0,818 g, 14,58 mmoles) foi adicionada. A reação foi novamente agitada em RT por vários minutos, e uma quarta porção de KOH (0,818 g, 14,58 mmoles) foi adicionada. A reação foi aquecida a 100°C com agitação por 18 horas. A reação foi esfriada para RT e diluída com H_2O . A mistura de reação foi dividida entre Et_2O e H_2O . As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi transferida para um frasco de fundo redondo. A camada orgânica foi lavada com H_2O e as camadas aquosas combinadas foram tratadas com heptano (~50 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente. A solução agitada por tratada em gotas com HCl concentrado (11,66 mL,

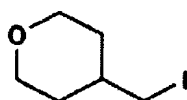
384 mmoles) durante 30 minutos a 0o C. A suspensão foi aquecida para RT e foi agitada em RT por várias horas. Um precipitado amarelo se formou e foi filtrado; este material foi lavado com HCl aquoso 1N e heptano, então foi seco *in vacuo* por 48 horas. Composto Parte A(iii) (3,7 g, 73% de rendimento) foi então isolado como um sólido amarelo pálido.

iv.

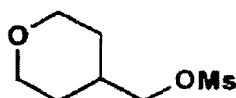


O composto Parte A(iii) foi extraído de tolueno (2x). A uma mistura a -10°C de composto Parte A(iii) (3,7 g, 17,76 mmoles) e K₂CO₃ (7,37 g, 53,3 mmoles) em acetona anidra (50 mL) foi adicionado em gotas cloreto de trimetilacetila (2,297 mL, 18,65 mmoles) enquanto mantendo a temperatura a ≤ -10°C. A reação foi agitada a -10°C por 30 minutos, então aquecida para 0°C por 1 hora e finalmente aquecida para RT por 30 minutos. A mistura foi novamente esfriada para -10°C e foi tratada com (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (4,40 g, 26,6 mmoles). A reação foi agitada a -10°C por 1 hora, então foi aquecida para 25°C por 18 horas a 25°C. A reação foi extinta com H₂O (25 mL) e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 1N, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte D bruto. Composto Parte D bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ e cromatografado (SiO₂; 120 g; gradiente de a partir de EtOAc 30%/Hexano a EtOAc 100%). As frações combinadas foram concentradas *in vacuo* para dar composto Parte A(i) (1,16 g, 18,4% de rendimento) como um sólido branco.

v.

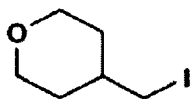


a.



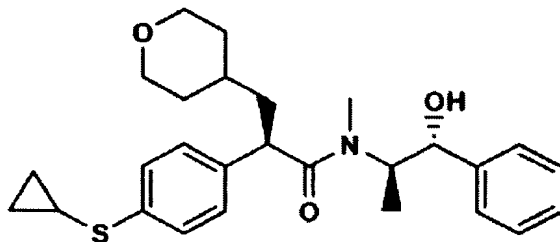
A uma solução de tetraidropiran-4-MeOH (5,0 g, 43 mmoles) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado Et_3N (7,2 mL, 51,6 mmoles). A mistura foi esfriada para 0°C e cloreto de metanossulfonila (4,0 mL, 51,6 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por várias horas, então foi lentamente aquecida para RT. A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc e foi lavado com NaHCO_3 saturado. A camada orgânica foi seca [MgSO_4] e concentrada *in vacuo* para dar o composto mesilato ParteA(v)(a) (8,3 g, rendimento quantitativo) como um sólido tipo agulha, branco.

10 b.



Uma mistura do composto mesilato Parte A(v)(a) (8,3 g, 43,0 mmoles) e NaI (12,8 g, 85,5 mmoles) foi refluxada a 65°C em acetona (100 mL) por 18 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetona. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*, e o resíduo foi dividido entre Et_2O e água. A camada aquosa foi extraída com Et_2O (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso 10% e água, secos [MgSO_4] e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A(v)(b) (7,1 g, 74% de rendimento) como um óleo amarelo.

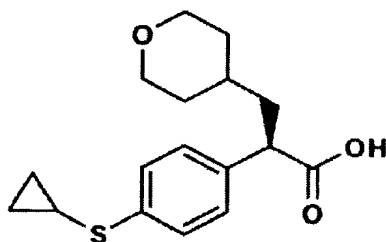
20 vi.



Todos os materiais de partida foram evaporados com tolueno várias vezes e toda a vidraria foi seca em um forno da noite para o dia. A uma solução a -78°C de LiHMDS (5,91 mL, 5,91 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionada em gotas uma solução de composto Parte A(iv) (1,0 g, 2,81

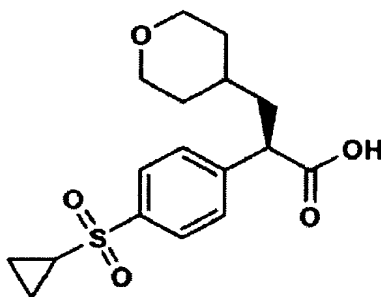
mmoles) em THF (15 mL) durante 15 minutos. A reação foi agitada a -78°C por 15 minutos, então foi aquecida para 0°C por 45 minutos e esfriada novamente para -78°C . DMPU destilado (0,714 mL, 5,91 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada a -78°C por ~15 minutos, após o que iodeto Parte A(v) (0,954 g, 4,22 mmoles) foi adicionado. A reação foi agitada a -78°C por 1 hora, então foi lentamente aquecida para RT e agitada por 18 horas. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso sat. (~10 mL) e diluída com EtOAc. A mistura foi lavada com H_2O . A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos [MgSO_4] e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A(vi) (1,3 g, 100%) como um óleo amarelo.

vii.



Uma solução de composto Parte A(vi) (1,3 g, 2,87 mmoles) e H_2SO_4 concentrado 9N (10,4 mL, 94 mmoles) em dioxana (20 mL) foi refluxada a 110°C por 18 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com H_2O (40 mL x 2) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca [MgSO_4] e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A(vii) (1,17 g, 133% de rendimento) como um óleo pegajoso, amarelo.

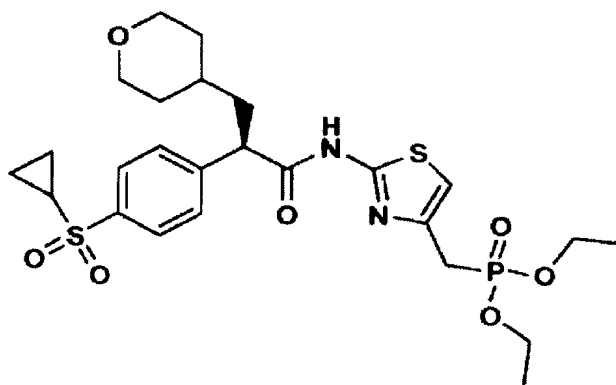
viii.



A uma solução de composto Parte A(vii) (0,9 g, 2,94 mmoles)

em isopropanol (20 mL) e água (10 mL) foi adicionada oxona (4,15 g, 6,76 mmoles). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc e foi lavado com H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca [MgSO₄] e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A(viii) (0,9 g, 91% de rendimento) como uma espuma amarelo pálido.

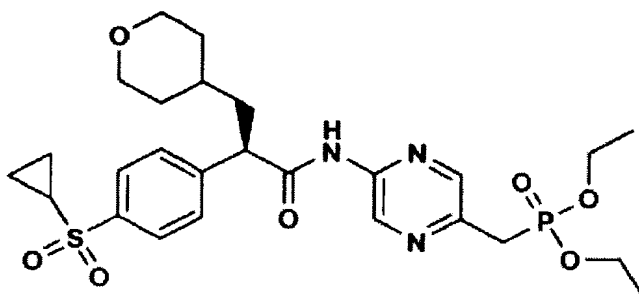
B.



Cloreto de oxalila (58,0 μ L de uma solução 2,0 M em DCM; 0,116 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte A (26,0 mg; 0,077 mmol) em DCM (0,25 mL). DMF (5 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído de DCM (2 x 1 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,32 mL). O composto Parte E Exemplo 13 (23,0 mg; 0,092 mmol) foi adicionado seguido por piridina (18,7 μ L; 0,231 mmol). Após 20 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (4 mL) e HCl aquoso 0,5 N (3 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL) e salmoura (3 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5 μ m 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% solvente B durante 16 minutos, mantido até 20 minutos, onde solvente A = 90:10:01 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (17 mg; 39%) como um sólido amarelo claro. $[M + H]^+ = 571,4$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (m, 2H), 1,33 (m, 11H), 1,63 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,02 (t, 1H), 4,11 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 7,61

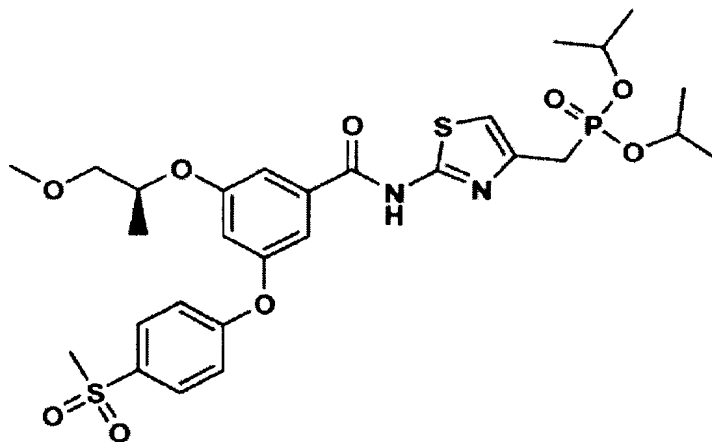
(d, 2H), 7,88 (d, 2H).

EXEMPLO 44

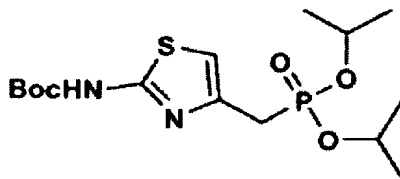


O composto título (22 mg; 51%; sólido amarelo claro) foi sintetizado a partir do composto Parte B Exemplo 7 e composto Parte A(viii) Exemplo 43 empregando o procedimento para a síntese do composto Exemplo 43. $[M + H]^+ = 566,4$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 2H), 1,34 (m, 10H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,04 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

EXEMPLO 45



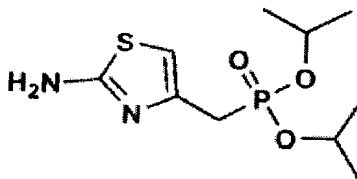
A.



(iPrO) $_3\text{P}$ (2,02 mL; 8,20 mmoles) foi adicionado a um recipiente contendo composto Parte C Exemplo 13 (600 mg; 2,05 mmoles). O recipiente de reação foi tampado e a mistura foi aquecida a 85°C por 16 horas, en-

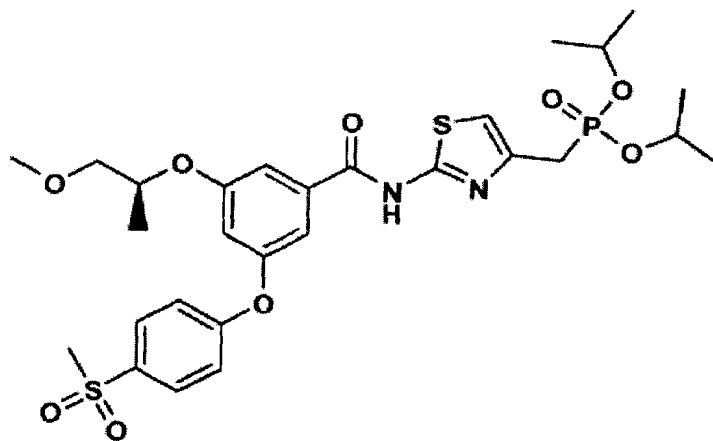
tão esfriada para RT. A solução foi diretamente cromatografada (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 7 minutos, mudado para MeOH 4% em EtOAc e mantido por 12 minutos) para dar composto Parte A (607 mg; 78%) como um sólido viscoso.

5 B.



TFA (2,0 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte A (559 mg; 1,48 mmol) em DCM (4 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (15 mL) e NaHCO_3 aquoso sat. (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,41 g; 100%) como um sólido amarelo.

C.

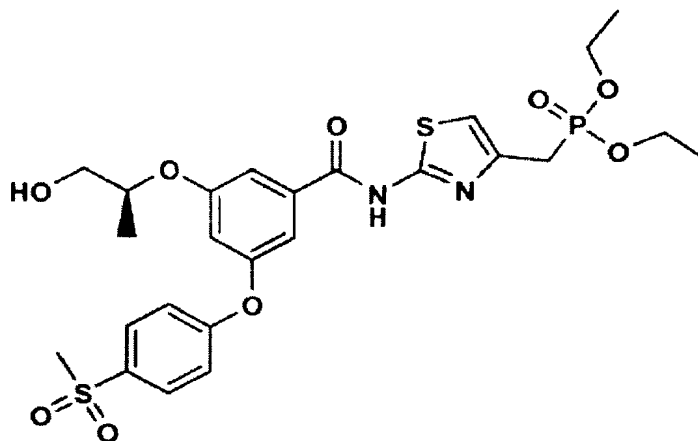


15

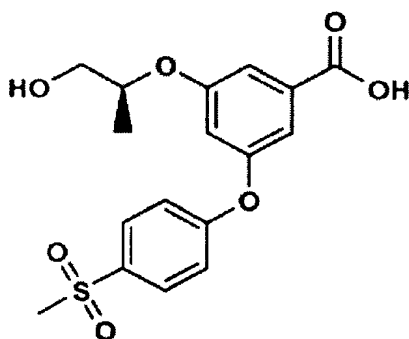
DIPEA (81,3 μL ; 0,467 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (135,6 mg; 0,487 mmol), composto Parte C Exemplo 26 (154,5 mg; 0,406 mmol) e HOAt (63,6 mg; 0,467 mmol) em DMF (1,5 mL). EDAC (89,5 mg; 0,467 mmol) foi adicionado. Após 48 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (15 mL) e H_2O (12 mL). A fase orgânica

foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (10 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL) e salmoura (10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC fase reversa ODS-A-5u 30 x 250 mm; taxa de fluxo = 430 mL/min, 20 a 100% solvente B durante 18 minutos, mantido até 25 minutos, onde solvente A = 90:10:01 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título (0,24 g; 92%) como um sólido amarelo claro. [M + H]⁺ = 641,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (m, 6H), 1,31 (m, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,27 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 46



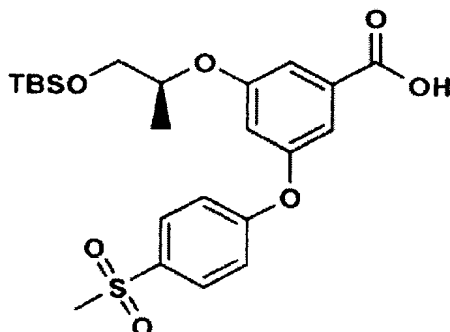
A.



Uma mistura de Pd/C 10% (100 mg) e composto Parte B Exemplo 42 (1,03 g; 2,26 mmoles) em EtOAc (6 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ por 8 horas, após o que a mistura de reação foi filtrada. O catalisador foi enxaguado com MeOH (10 mL) e os filtrados combinados foram con-

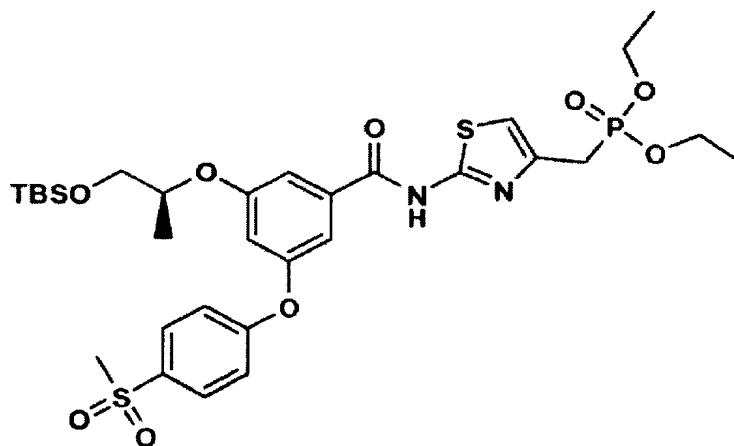
centrados *in vacuo* para dar composto Parte A (0,82 g; 99%).

B.



Uma solução de TBSCl (1,01 g; 6,71 mmoles) em DMF (6 mL) foi adicionada a composto Parte A (0,82 g; 2,24 mmoles), seguido por imidazol (0,91 g; 13,43 mmoles). Após 20 horas a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (50 mL) e NH₄Cl aquosos sat. (50 mL). A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquosos sat. (25 mL) e salmoura (25 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 14 minutos, mantido a 100% de EtOAc por 4 minutos) para dar composto Parte B (725 mg; 68%) como uma espuma branca.

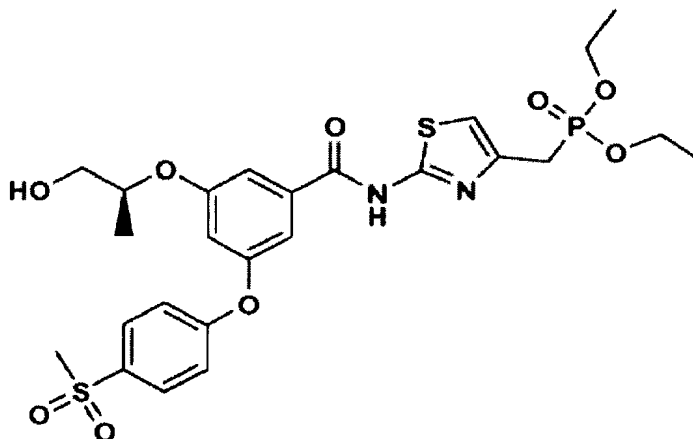
C.



DIPEA (14,5 µL; 0,083 mmol) foi adicionado a uma solução em RT de composto Parte B (30,8 mg; 0,064 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (21,6 mg; 0,086 mmol) e HOAt (10,9 mg; 0,080 mmol) em DMF (0,33 mL). EDAC (15,3 mg; 0,080 mmol) foi então adicionado. Após 48 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (3 mL) e H₂O (3 mL). A fase

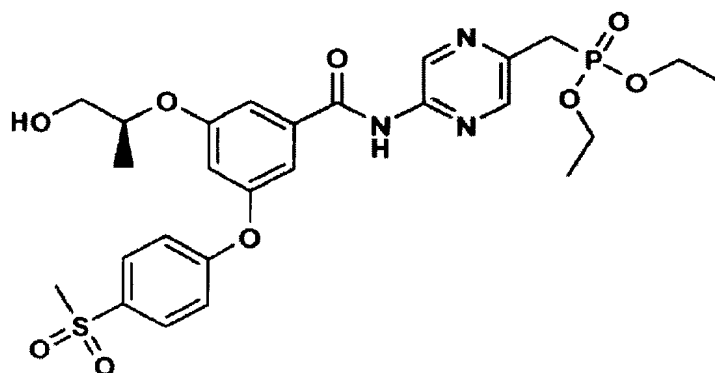
orgânica foi lavada com salmoura (30 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C (53 mg; 100%) como um xarope. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

D.

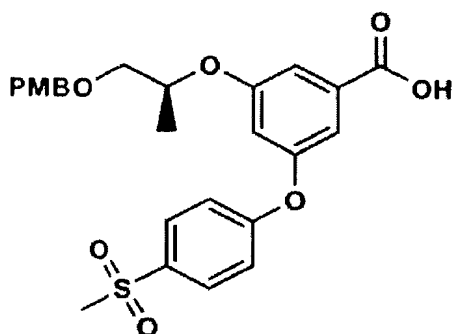


- 5 TBAF (1,0 M em THF) (152 μL ; 0,152 mmol) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte C (54 mg; 0,76 mmol) em THF (0,22 mL). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada por 2 horas em RT, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (2,5 mL) e salmoura (2,5 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*.
- 10 O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5 u de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 10 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantida até 13 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar composto título (23 mg; 51%) como um xarope incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 599,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,79 (q, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (d, 1H).

EXEMPLO 47

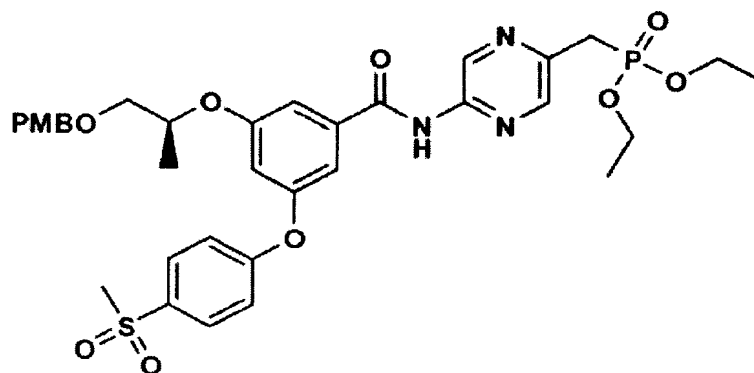


A.

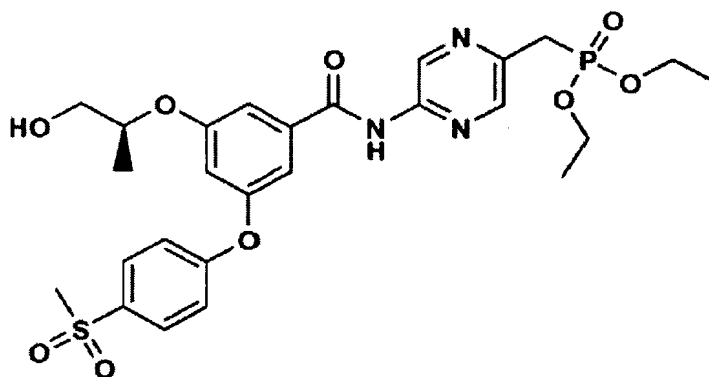


KOH em pó (141 mg; 2,51 mmoles) foi adicionado a uma solução do composto Parte B Exemplo 46 (0,41 g; 1,12 mmol) em DMSO-D6 (2,5 mL). Uma solução de brometo de 4-metoxibenzila (0,47 g; 2,35 mmoles) em DMSO-D6 (1 mL) foi adicionada. Após 2 horas, H₂O (0,5 mL) foi adicionada. Após 30 minutos a solução foi dividida entre EtOAc (20 mL) e H₂O (2 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 70% de EtOAc em hexanos durante 13 minutos, mantido a 70% de EtOAc por 4 minutos) para dar composto Parte A (195 mg; 33%).

B.



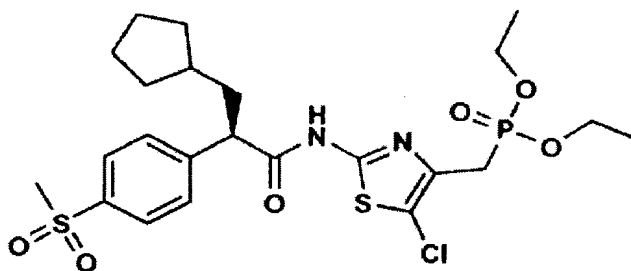
- Cloreto de oxalila (2,0 M em DCM) (72 μ L; 0,144 mmol) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte A (43,9 mg; 0,096 mmol) em DCM (0,33 mL). DMF (5 μ L) foi adicionado. Evolução de gás aconteceu. Após agitar por 1,5 hora em RT a solução foi concentrada *in vacuo*. O resí-
- 5 duo foi extraído de CHCl_3 (2 mL). O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,40 mL). O composto Parte B Exemplo 7 (29,4 mg; 0,120 mmol) foi adicionado seguido por piridina (23,3 μ L; 0,288 mmol). Após 14 horas em RT a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (3 mL) e HCl aquoso 0,5 N (2 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso
- 10 sat. (2 mL) e salmoura (2 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 13 minutos, mudado para MeOH 3% em EtOAc e mantido por 7 minutos) para dar composto Parte B (28 mg; 40%).
- 15 C.



DDQ (9,4 mg; 0,041 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (28 mg; 0,039 mmol) em DCM (400 μ L) e H_2O (25 μ L).

Após agitar por 1 hora em RT a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (3 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (2 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (2 mL) e salmoura (2 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5 u de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 10 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantida até 14 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:ACN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de ACN: H₂O:TFA) para dar 20 mg de um xarope. O material foi cromatografado mais para remover contaminante aldeído (SiO₂; eluir com EtOAc 100% para remover aldeído, então mudar para MeOH 5% em EtOAc para eluir produto) para dar o composto título (12 mg; 52%) como um xarope incolor. [M + H]⁺ = 594,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (m, 9H), 2,29 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,11 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

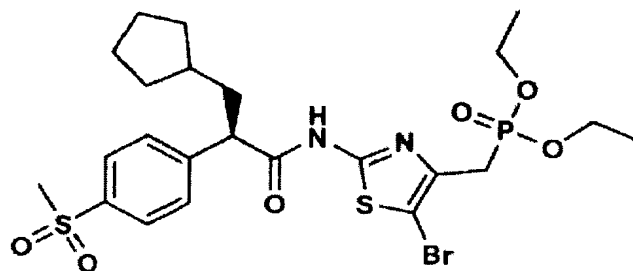
EXEMPLO 48



NCS (13,1 mg; 0,098 mmol) foi adicionado a uma solução de composto do Exemplo 13 (52,0 mg; 0,098 mmol) em MeOH (0,5 mL) em RT e agitado em RT por 48 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5u de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantida até 18 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (42 mg; 76%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 563,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,33 (d,

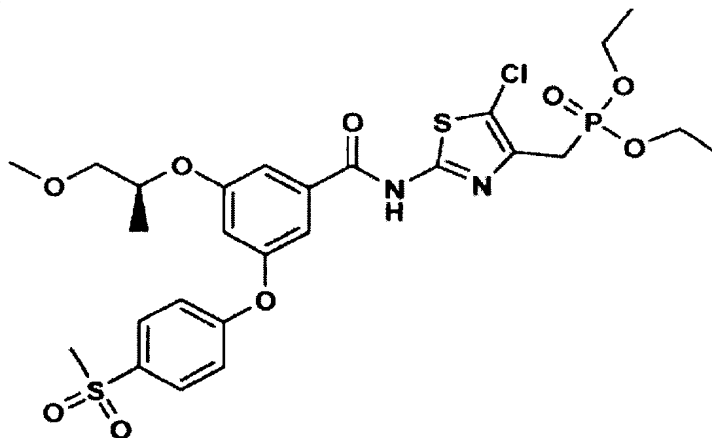
2H), 3,84 (t, 1H), 4,11 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

EXEMPLO 49



O composto título (23 mg; 69%; sólido branco) foi sintetizado empregando o mesmo procedimento que para a síntese do Exemplos 48, exceto que NBS foi usado ao invés de NCS. A reação de brominação estava completa dentro de 1 hora. $[M + H]^+ = 607,3$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 3,83 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

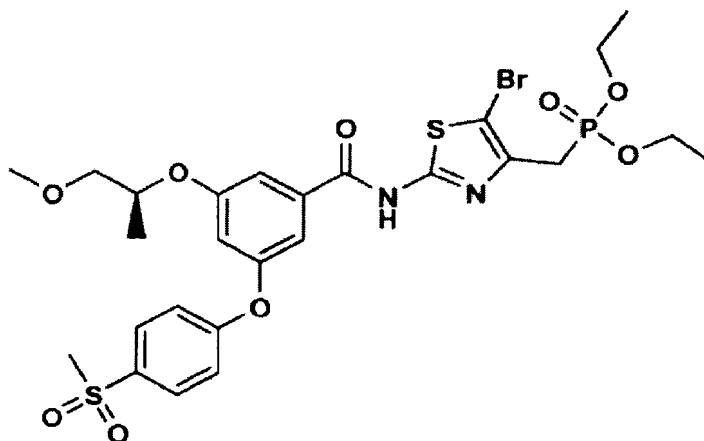
EXEMPLO 50



NCS (8,55 mg; 0,064 mmol) foi adicionado a uma solução de composto do Exemplo 37 (39,0 mg; 0,064 mmol) em MeOH (0,4 mL). Após 48 horas em RT a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5u de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantida até 13 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (27 mg; 66%) como um sólido branco. $[M + H]^+ =$

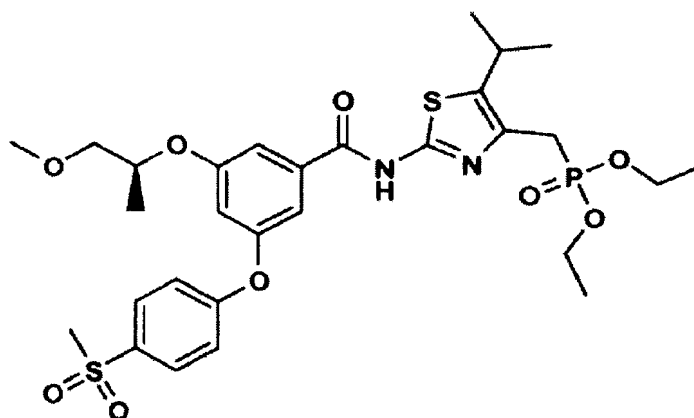
647,2; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 6H), 1,35 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,29 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,56 (q, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

EXEMPLO 51

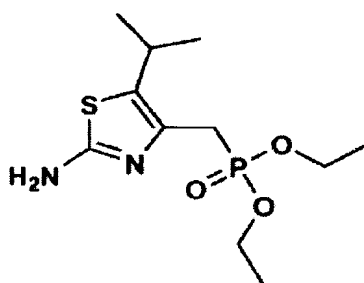


- 5 O composto título (32 mg; 78%; sólido branco) foi sintetizado empregando o mesmo procedimento que descrito para a síntese do Exemplo 50, exceto que NBS foi usado ao invés de NCS. A reação de brominação foi completada dentro de 1 hora. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 691,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 6H), 1,34 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,09 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).
- 10

EXEMPLO 52

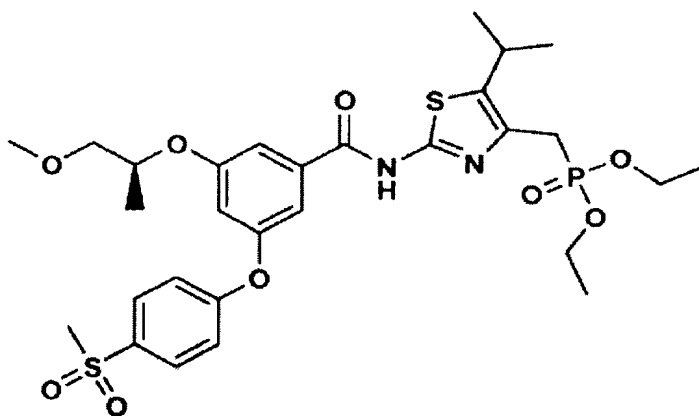


A.



O composto A (120 mg; 16% para 5 etapas; sólido branco fofo) foi sintetizado a partir de metil 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato empregando o mesmo procedimento usado para preparar composto Parte E do Exemplo 13.

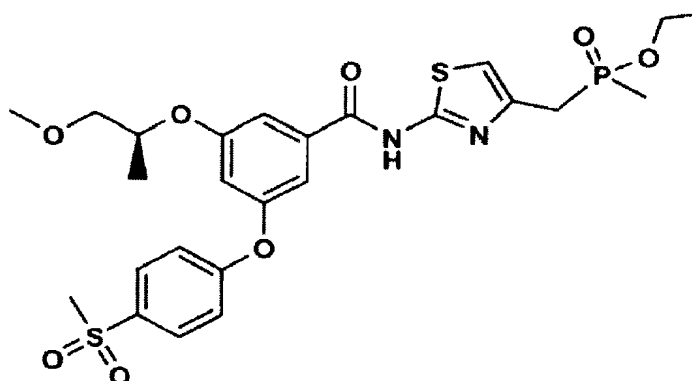
5 B.



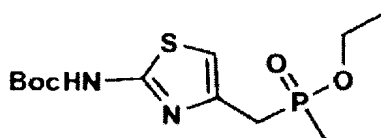
DIPEA (19,2 μ L; 0,110 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte A (33,6 mg; 0,115 mmol), composto Parte C do Exemplo 26 (36,4 mg; 0,096 mmol) e HOAt (15,0 mg; 0,110 mmol) em DMF (0,35 mL), seguido por EDAC (21,1 mg; 0,110 mmol). Após 24 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (15 mL) e HCl aquoso 0,5 N (10 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL) e salmoura (10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5u de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 15 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:ACN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de ACN:H₂O:TFA) para dar o composto título (49 mg; 75%) como um resíduo incolor. $[M + H]^+ = 655,3$; ^1H

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 6H), 1,35 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 53

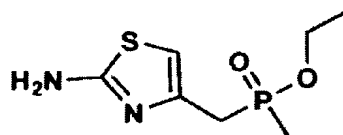


5 A.



Dietil metilfosfonita (690 mg; 5,07 mmoles) foi adicionada a uma solução de composto Parte C Exemplo 13 (496 mg; 1,69 mmol) em THF (0,5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 75°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. A solução foi diretamente carregada em uma coluna de SiO₂ 12 g e o produto bruto foi cromatografado (gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 4 minutos, mudado para MeOH 5% em EtOAc e mantido por 10 minutos) para dar composto Parte A (493 mg; 91%) como um sólido amarelo claro.

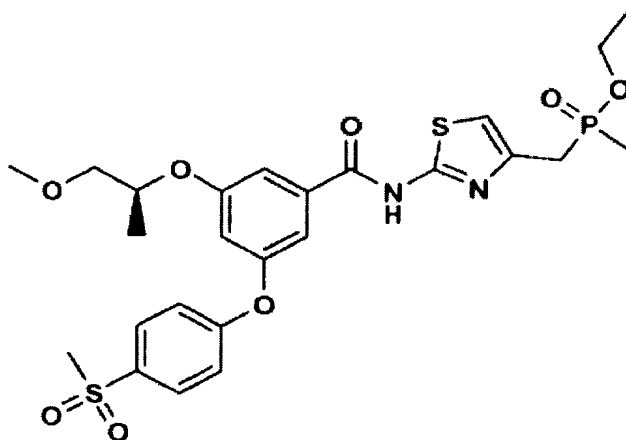
B.



15 TFA (2,0 mL) foi adicionado a uma solução a 0°C de composto Parte A (768 mg; 2,40 mmoles) em DCM (6 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividi-

do entre EtOAc (15 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (203 mg; 38%).

5 C.

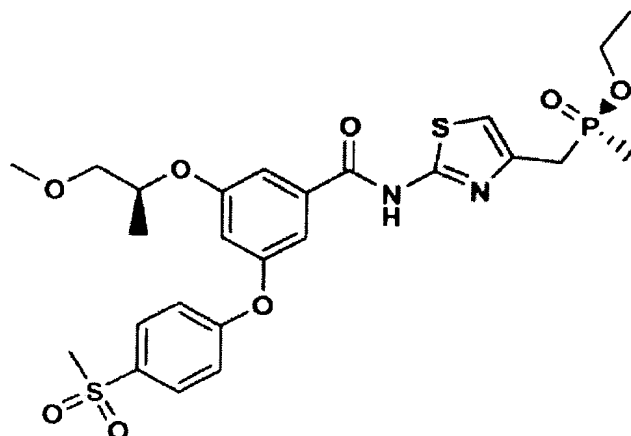


DIPEA (228 μ L; 1,31 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (369 mg; 1,67 mmol), composto Parte C Exemplo 26 (415 mg; 1,09 mmol) e HOAt (178 mg; 1,31 mmol) em DMF (4,0 mL). EDAC (251 mg; 1,31 mmol) foi adicionado. Após 48 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre

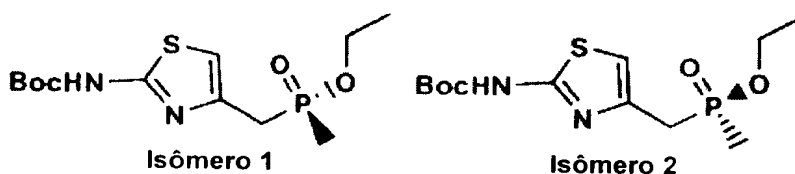
10 EtOAc (15 mL) e H₂O (12 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (10 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (10 mL) e salmoura (10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 100% de EtOAc em hexanos durante 6 minutos, mudado para MeOH 1% em EtOAc e mantido por 4 minutos, então

15 mudado para MeOH 4% em EtOAc e mantido por 10 minutos) para dar composto título (354 mg; 56%) como um sólido branco (mistura diastereomérica). [M + H]⁺ = 583,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (m, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

20 EXEMPLO 54



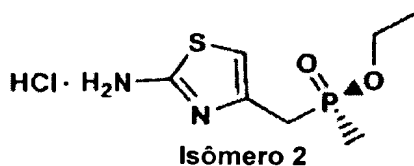
A.



Os dois isômeros do composto Parte A Exemplo 53 (2,6 g; 8,12 mmoles) foram separados através de HPLC preparativa quiral (coluna ChiralPak AD, 5 x 50 cm, 20 μ , isocrática a 15% de 50/50 de MeOH:EtOH, heptano 85%, 50 mL/min por 2 horas). O material foi purificado em três rodadas.

Isômero 1 teve um tempo de retenção de 38 minutos e isômero 2 teve um tempo de retenção de 52 minutos. Frações contendo isômero 1 foram concentradas *in vacuo* para dar 1,07 g (82%) de um sólido vítreo. Frações contendo isômero 2 foram concentradas *in vacuo* para dar 1,09 g (84%) de um sólido vítreo.

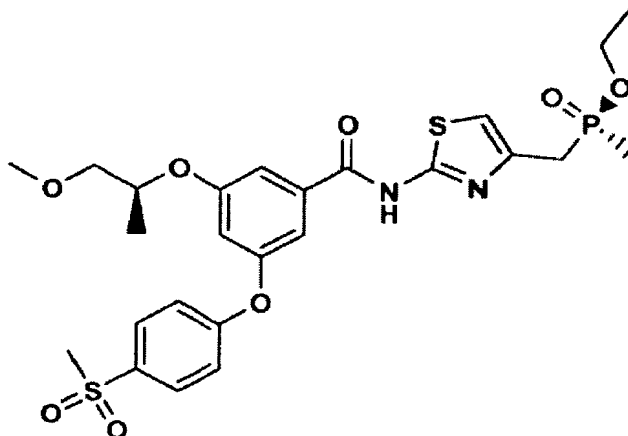
B.



HCl (6,0 mL de uma solução a 4,0 N em 1,4-dioxana) foi adicionado a isômero 2 do composto Parte A (1,05 g; 3,28 mmoles). Após agitar em RT por 5 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H₂O (20 mL), congelado e liofilizado. O liofilato foi dissolvido em MeOH (25 mL) e concentrado *in vacuo* para dar composto Parte B

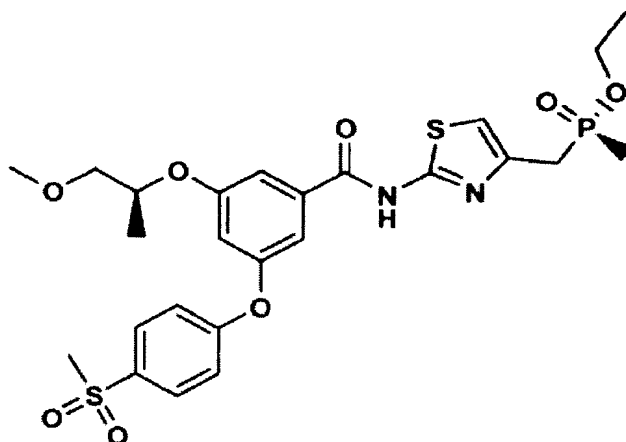
(0,85 g; 100%) como uma espuma branca.

C.



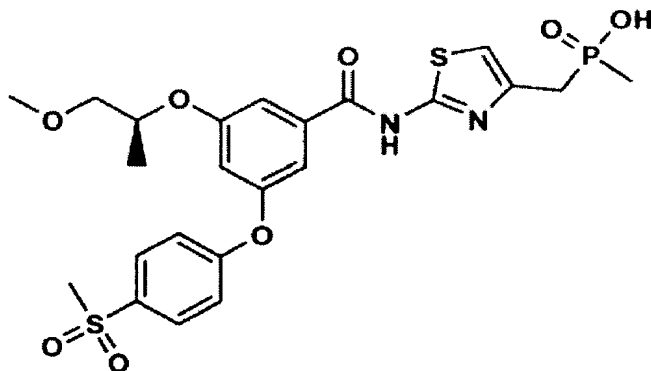
DIPEA (1,45 mL; 8,28 mmoles) foi adicionado a uma solução de composto Parte B (0,85 g; 3,31 mmoles), composto Parte C Exemplo 26
 5 (1,05 g; 2,76 mmoles) e HOAt (526 mg; 3,86 mmoles) em DMF (10,0 mL). EDAC (741 mg; 3,86 mmoles) foi adicionado. Após 72 horas em RT a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (140 mL) e H₂O (120 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5 N (100 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (100 mL) e salmoura (80 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto
 10 bruto foi dividido em 4 porções e purificado através de HPLC preparativa (coluna YMS de fase reversa ODS-A-5u de 30 x 250 mm; taxa de fluxo = 30 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 20 minutos, mantida até 25 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H₂O:TFA). O produto foi purificado através de HPLC
 15 preparativa uma segunda vez usando as mesmas condições, mas usando CH₃CN ao invés de MeOH para dar o composto título (920 mg; 57%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 583,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H),
 20 7,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,91 (d, 2H).

EXEMPLO 55

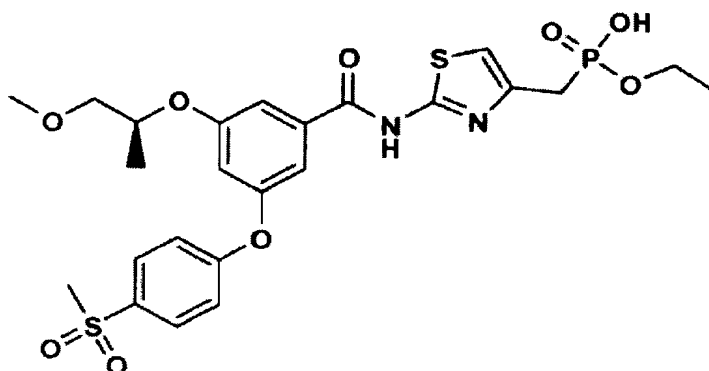


O composto título (133 mg, 44% de rendimento bruto, sólido branco) foi preparado a partir do Isômero 1 Parte A Exemplo 54 empregando o procedimento mostrado no Exemplo 54. $[M + H]^+ = 583,2$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,91 (d, 2H).

EXEMPLO 56

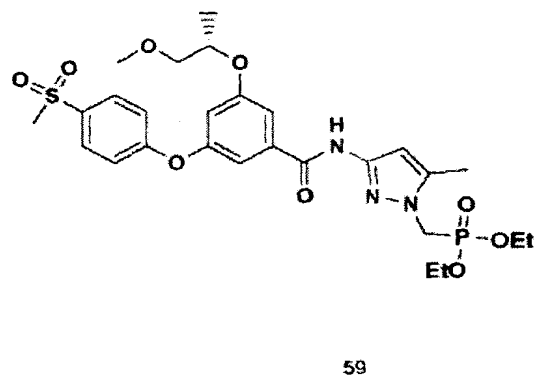
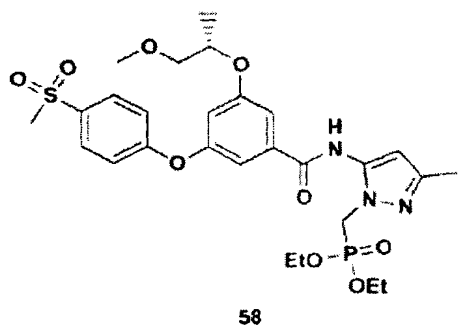


NaOH aquoso 2,0 N (81 μL ; 0,162 mmol) foi adicionado a uma mistura de composto _ Exemplo 55 (31,5 mg; 0,054 mmol) em EtOH (70 μL) e THF (70 μL). Após 16 horas a mistura foi dividida entre EtOAc (2 mL) e HCl aquoso 0,5 N (1 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (1 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto título (27,4 mg; 91%) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 555,0$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,21 (d, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (d, 2H).

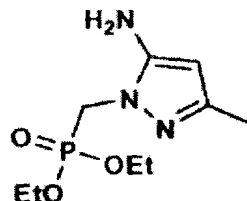
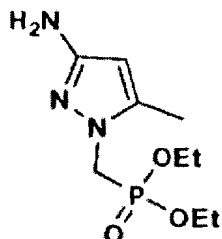
EXEMPLO 57

- NaOH aquoso 2,5 N (131 μ L; 0,328 mmol) foi adicionado a uma solução de composto Exemplo 37 (67 mg; 0,109 mmol) em MeOH (130 μ L) e THF (130 μ L). A solução foi aquecida a 50°C por 20 horas, então foi esfriada
- 5 para RT e dividida entre EtOAc (4 mL) e HCl aquoso 1,0 N (2 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5 μ m de 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40
- 10 mL/min, 15 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantida até 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :ACN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de ACN: H_2O :TFA) para dar um sólido branco. O material foi purificado através de HPLC preparativa uma segunda vez (mesmas condições que acima mas usando MeOH no lugar de ACN) para dar composto título (30 mg; 47%)
- 15 como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 585,0$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,30 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,97 (d, 2H).

EXEMPLOS 58 E 59

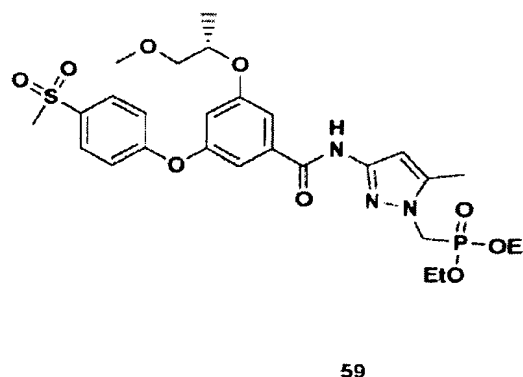
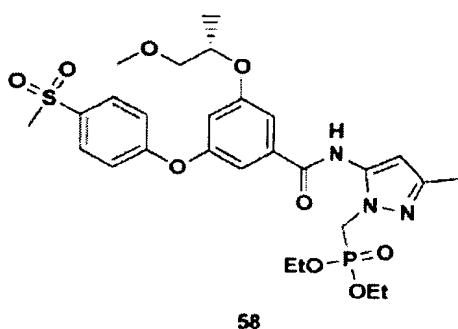


A.



A uma solução a 0°C agitada de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (260 mg, 2,68 mmoles) em DMF (4 mL) foi adicionado K^tBu (601 mg, 5,35 mmoles). A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos, e então ICH₂PO₃Et₂ (1116 mg, 4,02 mmoles) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada a 0°C por 1 hora, então foi aquecida para RT e agitada em RT por 18 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* a 50°C. O resíduo foi dividido entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (4x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar um óleo marrom. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Luna 5u 21,2 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min; 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantida até 15 min, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar compostos Parte A (mistura 1:1, 80 mg, 12%) como um sólido branco.

B.



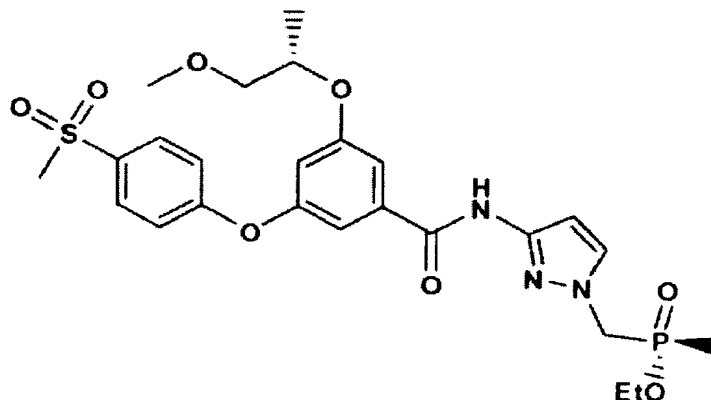
A uma solução em RT do ácido do Exemplo 26C (0,110 g, 0,288 mmol) em DMF (4,5 mL) foram adicionados EDC (0,110 g, 0,576 mmol), HOAT (0,078 g, 0,576 mmol) e DIEA (0,088 mL, 0,5004 mmol). A solução amarela homogênea foi agitada a 25°C por 30 minutos. Uma solução de composto Parte A (0,100 g, 288 mmoles) em DIEA (0,088 mL, 0,5004 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada, e a mistura de reação amarela homogênea foi agitada a 25°C por 2 horas, então foi vertida em água (15 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (10 mL); a fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μ C18 30 x 250 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 30 minutos + mantido a 7 minutos em 100% de B, onde A = 90:10 de H₂O:MeOH e B = 90:10 de MeOH:H₂O) para prover uma espuma amarela (uma mistura dos dois regioisômeros).

Os regioisômeros foram separados através de HPLC preparativa quiral (coluna AD de 5 cm x 50 cm, detecção a 220 nm, fase móvel isocrática 50:50 de EtOH:MeOH, fluxo de 50 mL/min) para prover o composto título 58 (27 mg, 15,2% de rendimento) como um sólido castanho e o composto título 59 (64 mg, 36,3% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

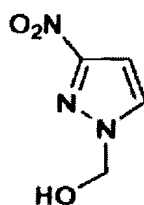
Exemplo 58: $[M + H]^+ = 610,4$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,56 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,79 Hz, 2H), 7,52 (t, *J*=1,75, 1,76 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*=1,75, 1,32 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,79 Hz, 2H), 6,83 (t, *J*=2,20 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,64-4,74 (m, 1H), 4,50 (d, *J*=10,55 Hz, 2H), 3,97-4,17 (m, 4H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=6,15 Hz, 3H), 1,27 (t, *J*=7,03 Hz, 6H).

Exemplo 59: $[M + H]^+ = 610,4$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,79$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 6,83 (t, $J=2,19, 1,76$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,57-4,69 (m, 1H), 4,37 (d, $J=11,42$ Hz, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 3,48-3,63 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,59$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J=7,03$ Hz, 6H).

EXEMPLO 60

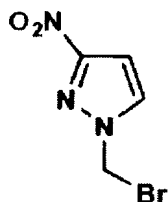


A.



A uma suspensão de 3-nitro-1H-pirazol (1,00 g, 8,84 mmoles) em água (31 mL) foi adicionado formaldeído (37% em peso em água, 1,317 mL, 17,69 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 48 horas (após 2 horas a mistura de reação se tornou uma solução amarelo pálido homogênea). A mistura de reação foi diluída com NaHCO_3 aquoso sat. (20 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 40 mL) e EtOAc (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para prover composto Parte A (1,26 g; 99% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J=2,20$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=2,75$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J=7,70$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J=7,70, 7,69$ Hz, 1H).

B.

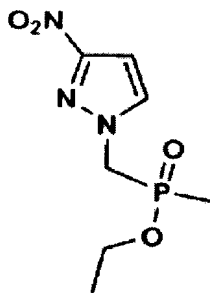


A uma solução a 75°C de composto Parte A (1,809 g, 12,64 mmoles) em MeCN (54 mL) foi adicionado PBr₃ (1,788 mL, 18,96 mmoles) em gotas durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada a 75°C por 15 minutos, então foi esfriada para RT e filtrada. A torta do filtro foi lavada com

5 CH₃CN (2 x 2 mL) e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (50 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (30 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de EtO-

10 Ac 0%/hexano a EtOAc 70%/Hex) para prover composto Parte B (1,693 g, 65% de rendimento) como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD-Cl₃) δ 7,80 (d, *J*=2,20 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=2,75 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

C.



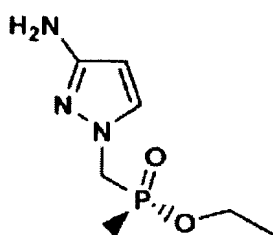
A uma solução de composto Parte B (1,7366 g, 8,43 mmoles) em THF (4 mL) foi adicionado CH₃P(OEt)₂ (1,377 g, 10,12 mmoles). A mistu-

15 ra de reação foi agitada a 75°C por 15 horas. Mais CH₃P(OEt)₂ (0,53 g, 3,89 mmoles) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 75°C por 24 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0% de Me-

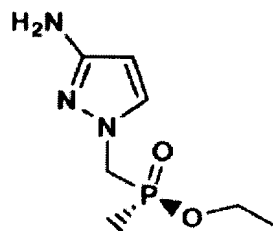
20 OH/CH₂Cl₂ a 15% de MeOH/ CH₂Cl₂) para prover composto Parte C (1,56 g; 80% de rendimento) como um óleo laranja. [M + H]⁺ = 234,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J*=3,30 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=2,75 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=9,34 Hz, 2H), 4,03-4,20 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=14,85 Hz, 3H), 1,30-1,37 (m,

6H).

D.



D1



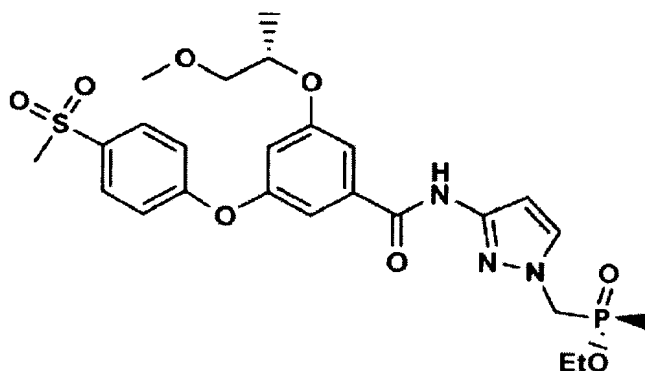
D2

A uma solução de composto Parte C (1,60 g, 6,86 mmoles) em MeOH (190 mL) foi adicionado Pd/C 10% (0,730 g, 0,686 mmol). A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂(g) por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite® e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. Os estereoisômeros individuais foram separados em uma coluna Chiralcel OJ (5 cm x 50 cm, condições isocráticas: IPA 40% em heptano, detecção a 220 nm, fluxo de 50 mL/min) para prover isômero D1 (0,59 g, 42,3% de rendimento) como um sólido esbranquiçado e isômero D2 (0,56 g, 40% de rendimento) como um sólido castanho.

Isômero D1: [M + H]⁺ = 204,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J=2,19 Hz, 1H), 5,66 (d, J=2,20 Hz, 1H), 4,32 (d, J=8,79 Hz, 2H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,59-3,81 (s, 2H), 1,48 (d, J=14,50 Hz, 3H), 1,33 (t, J=7,03 Hz, 3H), rotação específica=48,5°.

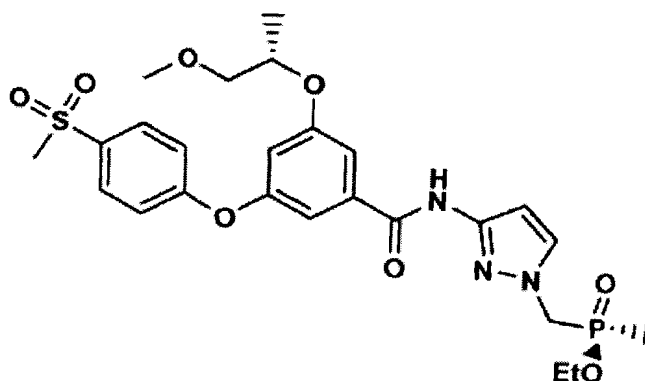
Isômero D2: [M + H]⁺ = 204,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,27 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 4,32 (d, J=8,79 Hz, 2H), 4,01-4,19 (m, 2H), 3,55-3,81 (s, 2H), 1,48 (d, J=14,50 Hz, 3H), 1,33 (t, J=7,03 Hz, 3H), rotação específica=-49,6°.

E.



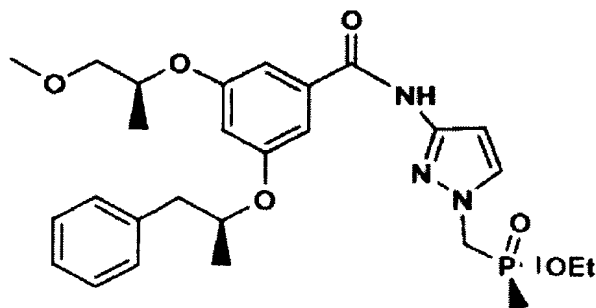
A uma solução de RT do composto Parte C Exemplo 26 (0,120 g; 0,315 mmol) em DMF (6 mL) foram adicionados EDAC (0,121 g; 0,631 mmol), HOAT (0,086 g, 0,631 mmol) e DIEA (0,165 mL, 0,946 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos e composto Parte D1 (0,064 g, 0,315 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas. A mistura de reação foi vertida em água (40 mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 20 minutos + manutenção de 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (0,121 g, 68,1% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 566,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,24 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,78$ Hz 2H), 7,46 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,79$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=2,19$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J=2,20$ Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,56 (dd, $J=16,25, 8,35$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J=15,82, 8,35, 9,67$ Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, $J=14,5$ Hz, 3H), 1,39-1,29 (m, 6H).

20 EXEMPLO 61



A uma solução em RT do ácido do Exemplo 26C (0,120 g, 0,315 mmol) em DMF (6 mL) foram adicionados EDAC (0,121 g, 0,631 mmol), HOAT (0,086 g, 0,631 mmol) e DIEA (0,165 mL, 0,946 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos e composto Parte D2 Exemplo 60 (0,064 g, 0,315 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi vertida em água (40 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL); os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 20 minutos + manutenção de 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH: H₂O:TFA) para prover o composto título (0,117 g, 65,4% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 566,3$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 7,92 (d, $J=9,22$ Hz 2H), 7,46 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=2,63$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J=2,20$ Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,56 (dd, $J=16,25, 8,35$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J=15,82, 8,35, 9,67$ Hz, 1H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, $J=14,5$ Hz, 3H), 1,38-1,29 (m, 6H).

EXEMPLO 62



A uma solução em RT do ácido Parte A Exemplo 33 (0,030 g, 0,087 mmol) em DMF (2,0 mL) foram adicionados EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol) e DIEA (0,046 mL, 0,261 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos, após o que o composto

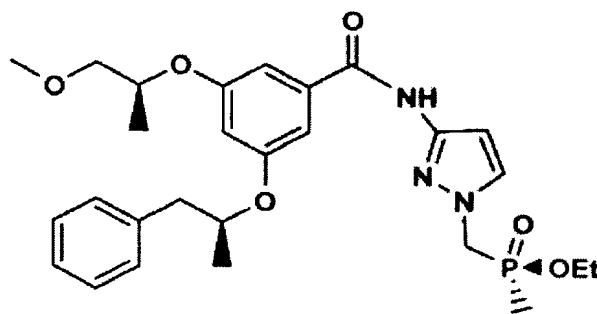
5 Parte D1 Exemplo 60 (0,018 g, 0,087 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi vertida em água (20 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL); os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado

10 através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μm C18 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 15 minutos + manutenção de 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para prover o composto título (0,034 g, 74,8% de rendimento) como um sólido esbranquiçado pegajoso. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 530,4$;

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,16 (s, 1H), 7,45 (d, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 5H), 7,06 (t, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J=1,65$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=2,19$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,55- 4,40 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,57 (dd, $J=10,45$ Hz, $J=6,04$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J=9,89$ Hz, $J=3,85$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, $J=13,74$ Hz, $J=6,04$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J=13,75$ Hz, $J=6,05$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J=14,84$ Hz, 3H), 1,35-1,27 (m, 9H).

20

EXEMPLO 63



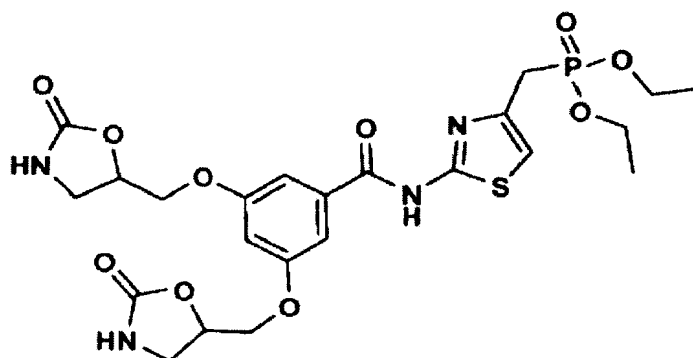
A uma solução RT de ácido Parte A Exemplo 33 ((0,030 g, 0,087 mmol) em DMF (2,0 mL) foram adicionados EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol) e DIEA (0,046 mL, 0,261 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 30 minutos, após o que o composto Parte D2

5 Exemplo 60 (0,018 g, 0,087 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi vertida em água (20 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 µm C18 21,2 x 100 mm; detecção a

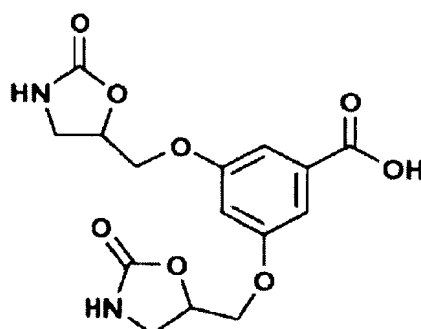
10 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 100% de A a 100% de B durante 15 minutos + manutenção de 2 minutos em 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (0,03626 g, 79% de rendimento) como um sólido branco pegajoso. [M + H]⁺ = 530,4; ¹H RMN (400 MHz, CD-Cl₃): δ 9,17 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 7,06 (t, J=2,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,19 Hz, 1H), 6,64 (t, J=2,2 Hz, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,54- 4,40 (m, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,57 (dd, J=9,90 Hz, J=6,04 Hz, 1H), 3,50 (dd, J=10,44 Hz, J=3,38 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, J=13,74 Hz, J=6,59 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=13,75 Hz, J=6,05 Hz,

15 1H), 1,52 (d, J=14,29 Hz, 3H), 1,36-1,26 (m, 9H).

EXEMPLO 64



A.



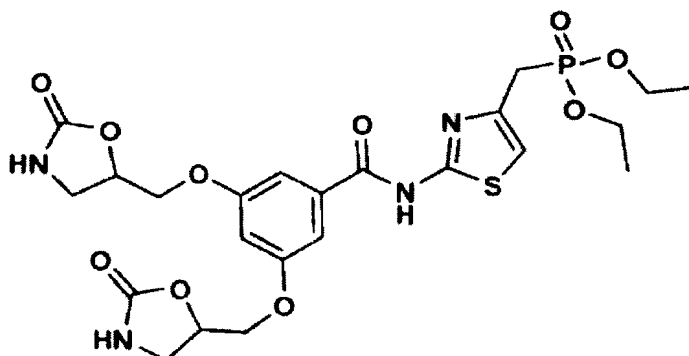
Uma mistura de metil 3,5-diidroxibenzoato (350 mg, 2,082 mmol), 5-(clorometil)oxazolidin-2-ona (1,0 g, 7,38 mmoles) e K_2CO_3 (5,75 g, 41,6 mmoles) em DMF (10 mL) foi agitada a 80°C por 18 horas, então foi

5 esfriada para RT e filtrada. A torta do filtro foi lavada com EtOAc e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para dar um óleo marrom. O benzoato metil bis-alquilado bruto foi dissolvido em THF (1 mL) e NaOH 1N aquoso (1 mL, 1,00 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em RT por 18 horas, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi acidificado com TFA e então

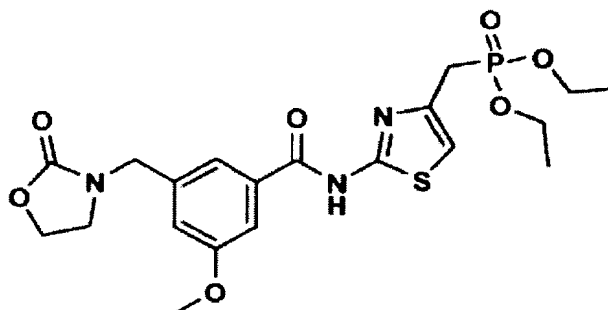
10 purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de $H_2O:MeOH:TFA$ e B = 90:10:0,1 de $MeOH+H_2O+TFA$) para dar composto

15 Parte A (83 mg, 9% de rendimento) como um sólido vermelho. $[M + H]^+ = 353,1$; ^1H RMN (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 3,56 (dd, $J=8,79, 6,60$ Hz, 2 H) 3,75 (t, $J=9,07$ Hz, 2 H) 4,10 - 4,30 (m, 4 H) 4,96 - 5,07 (m, 2 H) 6,77 - 6,85 (m, 0 H) 7,22 (d, $J=2,75$ Hz, 2 H).

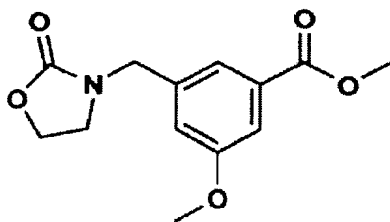
B.



Uma mistura de composto Parte A (13 mg, 0,037 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (23 mg, 0,037 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 21°C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (1 mL) e lavada com HCl aquoso 1N (1 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (12,5 mg, 58% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 585,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (t, J=7,15 Hz, 6 H) 3,35 (d, J=21,44 Hz, 2 H) 3,63 (dd, J=8,25, 6,60 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=8,79 Hz, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 4 H) 4,21 - 4,37 (m, 4 H) 4,96 - 5,04 (m, 2 H) 5,76 (s amplo, 2 H) 6,80 (s amplo, 1 H) 7,04 (d, J=3,85 Hz, 1 H) 7,44 (s, 2 H).

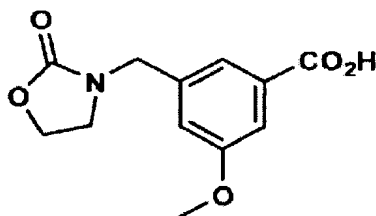
EXEMPLO 65

A.



Uma suspensão NaH (70 mg de uma suspensão a 60% em óleo, 1,750 mmol) em THF (3 mL) foi agitada a 0°C sob N₂ (g) por 15 minutos. A reação foi esfriada para -30°C e oxazolidin-2-ona (125 mg, 1,436 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada -30°C por 30 minutos, então foi aquecida para RT e agitada por 30 minutos. A mistura foi esfriada para -30°C novamente e uma solução de metil 3-(bromometil)-5-metoxibenzoato (200 mg, 0,772 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em RT por 5 dias, então foi esfriada para -30°C e NH₄Cl aquoso sat. (1 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída de novo com EtOAc (2 x 5 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado [SiO₂; EtOAc/Hexano (1:1)] para dar composto Parte A 184 mg; 90% de rendimento) como um óleo transparente. [M + H]⁺ = 266,01; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,46 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,33 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H).

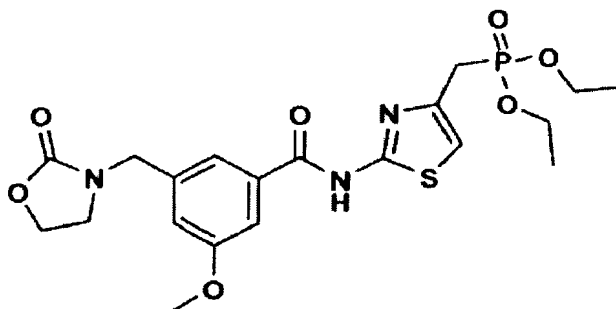
B.



Uma mistura de composto Parte A (50 mg, 0,188 mmol) e NaOH (1 mL, 1,00 mmol) em THF (2 mL) foi agitada em RT por 2 horas, então foi acidificada com HCl aquoso 1N (0,5 mL). A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo*; o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40

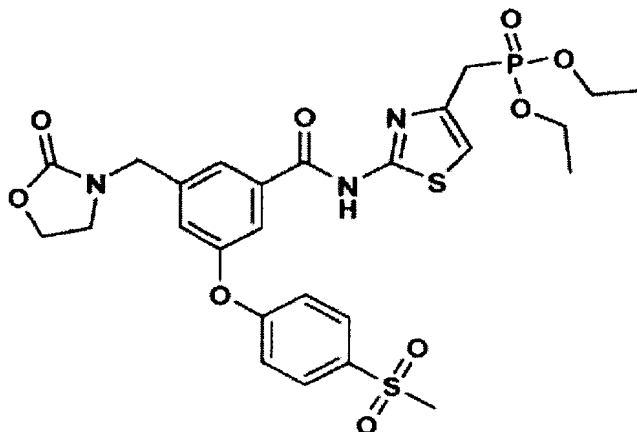
mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto Parte B como um sólido branco (42 mg, 0,167 mmol, 89%). [M + H]⁺ = 251,98; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,53 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,34 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 7,09 (t, J=1,65 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=2,75, 1,10 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H).

C.

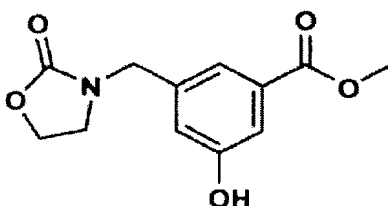


Uma mistura de composto Parte B (12 mg, 0,048 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (11,95 mg, 0,048 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) e EDCI (20 mg, 0,500 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc (1 mL) e lavada com HCl aquoso 1N (1 mL). Voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título como um óleo transparente (20 mg, 87% de rendimento). [M + H]⁺ = 483,99; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 3,36 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,52 (s, J=8,24, 8,24 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,12 - 4,22 (m, J=7,35, 7,35, 7,28, 7,15 Hz, 4 H) 4,33 (t, J=8,25 Hz, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 7,05 (d, J=3,30 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,68 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

EXEMPLO 66

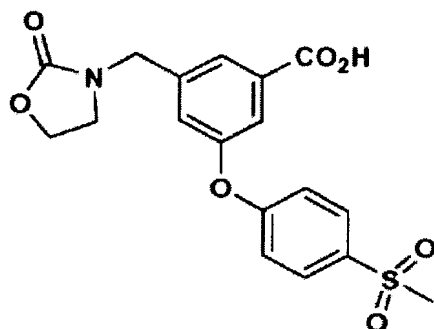


A.



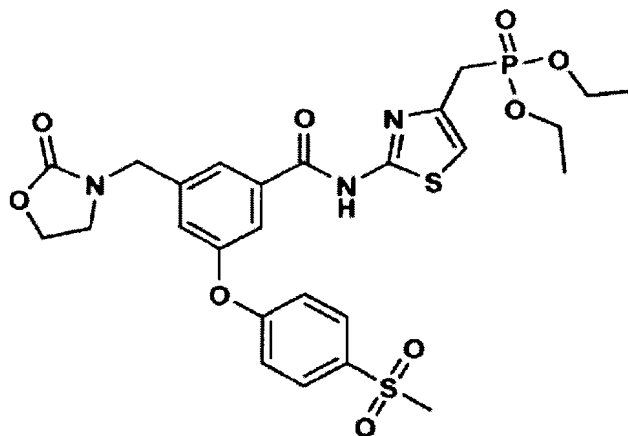
A uma solução a 0°C de composto Parte B Exemplo 64 (177 mg, 0,667 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado BBr₃ (1 mL, 1,000 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 24 horas, após o que voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em MeOH (3 mL) e o pH foi ajustado para pH ~4 com NaHCO₃ aquoso sat. Sólidos foram removidos através de filtragem e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto Parte A (67 mg; 40% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 252,19; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,52 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,34 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H).

B.



Uma solução de composto Parte A (67 mg, 0,267 mmol), 1-fluor-4-(metilsulfonil)benzeno (50 mg, 0,287 mmol) e K_2CO_3 (300 mg, 2,171 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada a 100°C em um tubo vedado por 18 horas, então foi esfriada para RT. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi acidificado com TFA e então purificado através de H-PLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H_2O :MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+ H_2O +TFA) para dar composto Parte B (73 mg; 69,9% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 392,01$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3,12 (s, 3 H), 3,57 (t, $J=8,24$ Hz, 2 H), 4,36 (t, $J=8,24$ Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 7,20 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H).

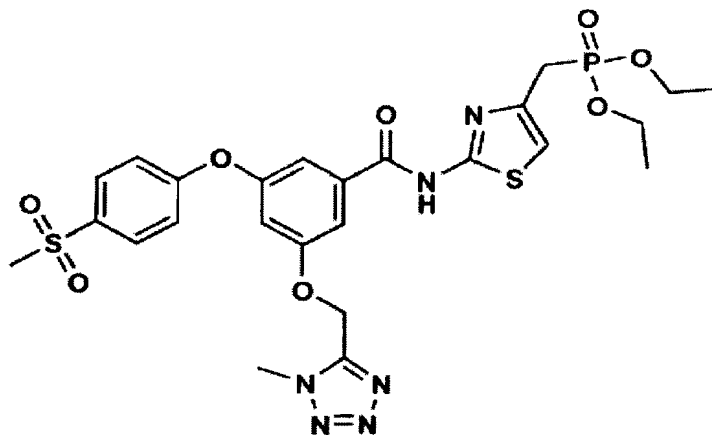
15 C.



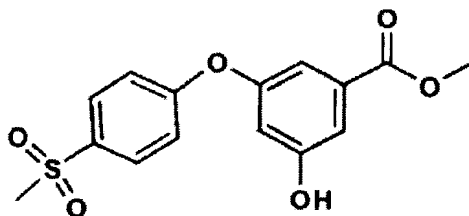
Uma mistura de composto Parte B (15 mg, 0,038 mmol), com-

posto Parte E Exemplo 13 (9,59 mg, 0,038 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (1 mL) e lavada com HCl aquoso 1N (1 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar composto título (17 mg, 70% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 624,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (1,32 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,33 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,64 (t, J=7,70 Hz, 2 H), 4,15 (dd, J=8,25, 7,15 Hz, 4 H), 4,35 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 7,05 (d, J=3,85 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,76 (t, J=1,65 Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 3 H).

EXEMPLO 67

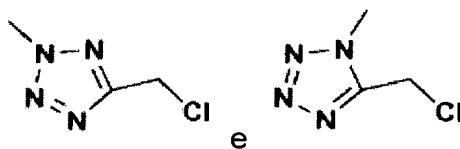


A.



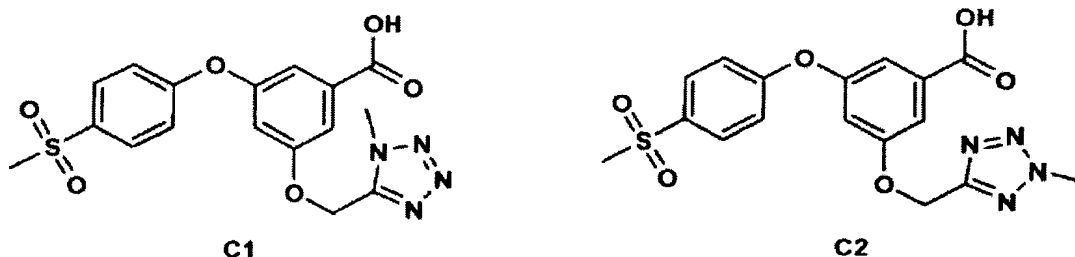
Uma mistura de metil 3,5-diidroxibenzoato (10 g, 59,5 mmoles) e K₂CO₃ (13 g, 94 mmoles) em DMF (50 mL) foi agitada a 120°C por 2 horas.

Uma solução de 1-fluor-4-(metilsulfonil)benzeno (5 g, 28,7 mmoles) em DMF (10 mL) foi adicionada e a reação foi agitada a 120°C por mais 24 horas. A mistura de reação foi filtrada e a torta de filtro resultante foi enxaguada com DMF (50 mL). Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resí-
 5 duo foi dividido entre EtOAc (100 mL) e HCl aquoso 1N (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL x 3) e os extratos orgânicos combi-
 nados foram lavados com água, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo bruto foi cromatografado (SiO₂; EtOAc/Hexano 1:3) para
 10 dar composto Parte A (4 g, 43% de rendimento) como um sólido amarelo. [M + H]⁺ = 323,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,80 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,27 - 7,28 (m, 1 H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 7,91 (d, J=8,79 Hz, 2 H).
 B.



A uma solução agitada de 5-(clorometil)-2H-tetrazol (0,5 g, 4,22
 15 mmoles) em Et₂O (5 mL) foi adicionada em gotas uma solução de CH₂N₂ em Et₂O (5 mL) preparada a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (700 mg, 4,76 mmoles) e KOH aquoso 40% (4 g, 28,5 mmoles) a 0°C. A solução de
 reação foi mantida a 0°C durante a adição, e a reação foi agitada em RT por
 1 hora e foi então concentrada usando uma corrente de ar. Solvente residual
 20 foi removido *in vacuo* para dar compostos isoméricos Parte B como óleos
 amarelos (400 mg, 71,5% de rendimento).

C.



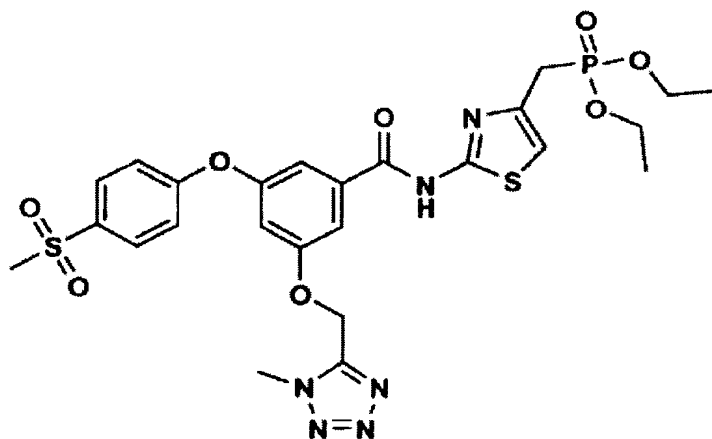
Uma mistura de composto Parte A (100 mg, 0,310 mmol), com-
 posto Parte b (41,1 mg, 0,310 mmol) e K₂CO₃ (300 mg, 2,17 mmoles) foi agi-

tada a 100°C em um tubo vedado por 18 horas, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (5 mL) e lavada com H₂O (5 mL x 2); a camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para dar um óleo amarelo. Este metil éster bruto foi agitado em NaOH a 1N aquoso (0,5 mL, 0,500 mmol) e THF (1 mL) por 2 horas. A reação foi concentrada *in vacuo* e foi acidificada com TFA. Os dois isômeros foram separados através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar composto Parte C1 (40 mg, 31% de rendimento) como um sólido branco e composto Parte C2 (72 mg, 57% de rendimento) como um sólido branco.

Composto Parte C1: [M + H]⁺ = 405,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (s, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 5,63 (s, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 4 H), 7,49 (s, 1 H), 7,95 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 13,35 (s, 1 H).

Composto Parte C2: [M + H]⁺ = 405,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3 H), 4,38 (s, 3 H), 5,47 (s, 2 H), 7,18 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,94 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 13,30 (s, 1 H).

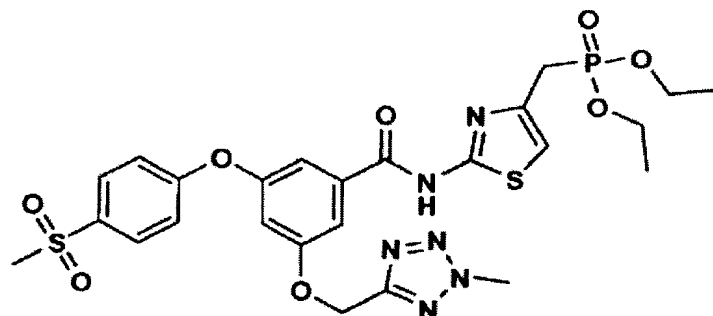
20 D.



Uma mistura de composto Parte C1 (12 mg, 0,030 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (7,43 mg, 0,030 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF

(0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (1 mL) e lavada com HCl aquoso 1N (1 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar composto título (12 mg, 64% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 636,99; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, J=6,87 Hz, 6 H), 3,08 (s, 3 H), 3,29 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, J=7,56, 7,56, 7,42, 7,15 Hz, 4 H), 4,18 (s, 3 H), 5,56 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,03 (d, J=3,30 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,94 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

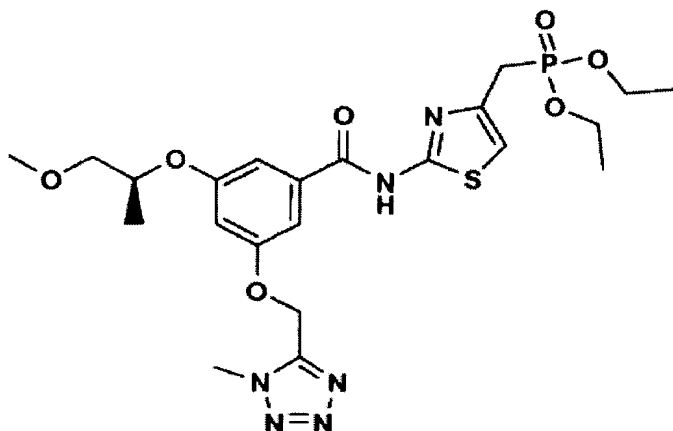
EXEMPLO 68



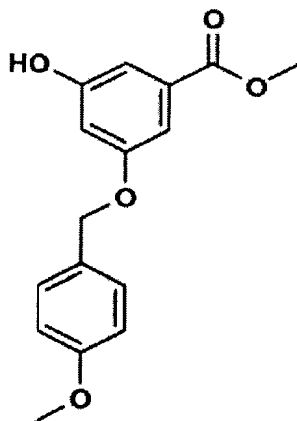
Uma mistura de composto Parte C2 Exemplo 67 (12 mg, 0,030 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (7,43 mg, 0,030 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) e EDCI (0,500 mL, 0,500 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (1 mL) e lavada com HCl aquoso a 1N (1 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar composto título (10 mg, 53% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 637,00; ¹H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ 1,30 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,32 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, J=7,35, 7,35, 7,28, 7,15 Hz, 4 H), 4,39 (s, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 6,97 - 7,02 (m, 2 H), 7,15 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,93 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

5 EXEMPLO 69



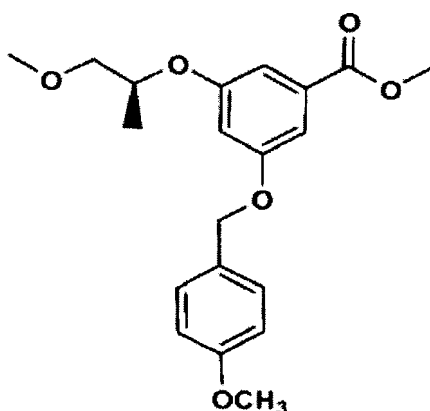
A.



Uma mistura de 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno (2,151 mL, 14,92 mmoles), metil 3,5-diidroxibenzoato (5 g, 29,7 mmoles) e K₂CO₃ (12,33 g, 89 mmoles) em MeCN (100 mL) foi agitada a 80°C por 3 dias. A reação foi diluída com água (50 mL), acidificada com HCl 12N (30 mL) para pH ~2 e extraída com EtOAc (20 mL x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos (Na₂SO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂:EtOAc/Hexano 1:3) para dar composto Parte A (3,0 g, 35% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

3,82 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 6,66 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=8,35$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=8,35$ Hz, 2 H).

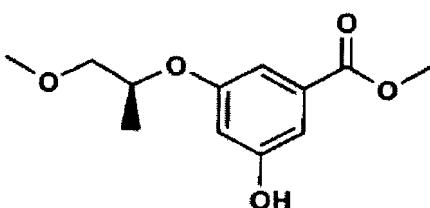
B.



5 A uma solução a 0°C de Ph_3P (1,820 g, 6,94 mmoles), composto Parte A (1 g, 3,47 mmoles) e (R)-1-metoxipropan-2-ol (0,365 mL, 4,16 mmoles) em THF seco (5 mL) foi adicionado DIAD (1,012 mL, 5,20 mmoles). A reação foi agitada em RT por 18 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; EtOAc/Hexano, 1:5) para dar composto

10 Parte B bruto (1,7 g, 136%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

C.

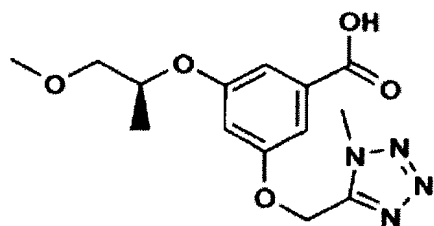


Uma solução de composto Parte B bruto (1,75 g, 4,86 mmoles) e TFA (3 mL, 38,9 mmoles) em DCM seco (5 mL) foi agitada em RT por 2 ho-

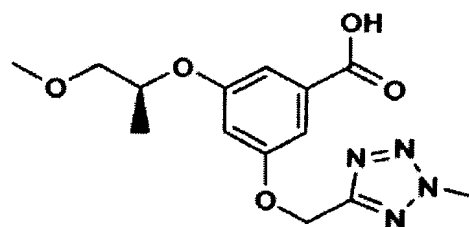
15 ras. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; EtOAc/Hexano 1:5) para dar composto Parte C (407 mg; 35%) como um óleo transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 241,27$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (d, $J=6,05$ Hz, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 3,47 - 3,62 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 4,95 (s amplo, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,13 (dd, $J=5,22, 1,37$ Hz, 2

H).

D.



D1



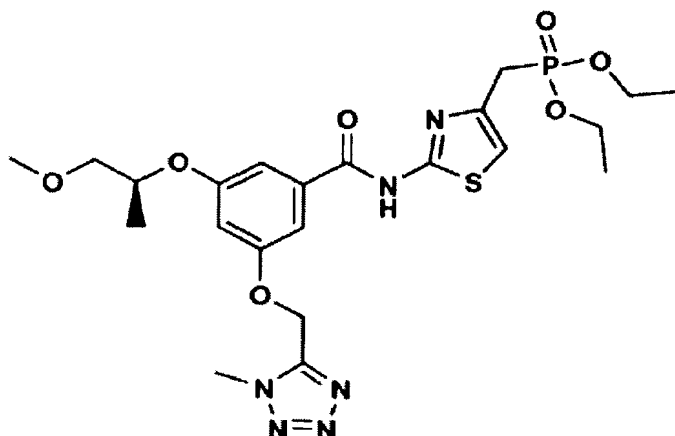
D2

Uma mistura de composto Parte C (300 mg, 1,249 mmol), composto Parte B Exemplo 67 (166 mg, 1,249 mmol) e K_2CO_3 (300 mg, 2,171 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada a $100^\circ C$ em um tubo vedado por 18 horas, então foi esfriada para RT. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi acidificado com TFA e os dois isômeros foram separados através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H_2O :MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+ H_2O +TFA) para dar composto Parte D1 (160 mg, 40% de rendimento) como um sólido branco e composto Parte D2 (33 mg, 8,2% de rendimento) como um sólido branco.

Composto Parte D1: $[M + H]^+ = 323,15$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (d, $J=6,05$ Hz, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,50 - 3,64 (m, 2 H), 4,18 (s, 3 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 6,82 (t, $J=2,47$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J=2,20, 1,10$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H).

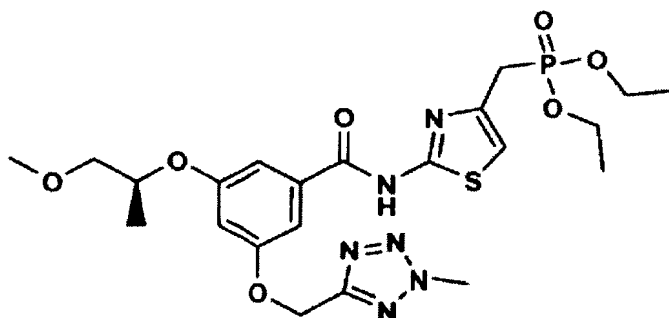
Composto Parte D2: $[M + H]^+ = 323,18$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (d, $J=6,05$ Hz, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 4,39 (s, 3 H), 4,55 - 4,64 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,86 (t, $J=2,47$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,37 (dd, $J=2,20, 1,10$ Hz, 1 H).

E.



10

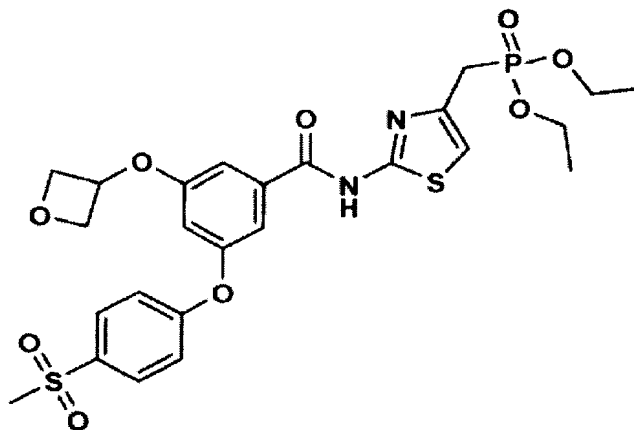
EXEMPLO 70



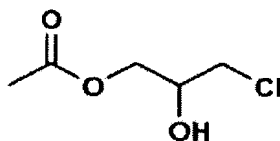
15

4,19 (m, 4 H), 4,38 (s, 3 H), 4,71 (td, $J=6,19$, 4,04 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,86 (t, $J=2,27$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 71

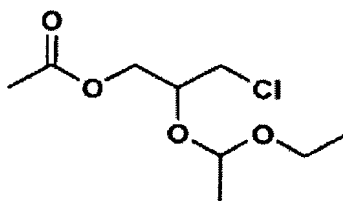


5 A.



A uma solução de FeCl_3 (100 mg, 0,62 mmol) em HOAc (68,8 mL, 12,02 mmol) foi adicionado 2-(clorometil)oxirano (111,2 g, 1202 mmol) com agitação, durante um período de 10 minutos. A mistura foi aquecida a 70°C com agitação por 24 horas, então foi esfriada para RT e filtrada para dar composto Parte A (183 g, 100% de rendimento) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (2,11 (s, 3 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,21 (t, $J=4,83$ Hz, 2 H).

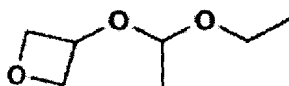
B.



Ao composto Parte A bruto (183 g, 1202 mmoles) foi adicionado pTsOH (1 g, 5,26 mmoles), seguido por adição em gotas de etil vinil éter (118 mL, 1232 mmoles) durante um período de 2 horas. O frasco foi esfriado

para manter a temperatura de reação de 35-37°C. Após a adição estar completa, a mistura foi aquecida a 40-45°C por 18 horas, então esfriada para RT para dar composto Parte B bruto (270 g, 100%) como um líquido vermelho.

C.



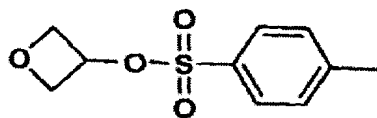
- 5 A uma solução a 110°C de NaOH (110 g, 2750 mmoles) em água (110 mL) foi adicionado composto Parte B (270 g, 1202 mmoles) durante um período de 1,5 hora. A mistura de reação foi refluxada por mais 4 horas, então foi esfriada para RT e lavada com água (110 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (110 mL) e os extratos orgânicos combinados
- 10 foram concentrados *in vacuo* para dar um óleo marrom. Destilação (PE = 45-50°C@ 0,5 mm Hg) deu composto Parte C (15 g, 8,5%) como um óleo transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (t, J=7,15 Hz, 3 H), 1,25 (d, J=5,50 Hz, 3 H), 3,44 (dd, J=9,34, 7,15 Hz, 1 H), 3,56 (q, J=7,15 Hz, 1 H), 4,55 - 4,84 (m, 4 H).

15 D.



- Uma solução de composto Parte C (15 g, 103 mmoles) em MeOH (5,26 mL, 125 mmoles) foi esfriada para 15-18°C e p-TsOH (100 mg, 0,581 mmol) foi adicionado com agitação. A mistura de reação foi agitada por 45 minutos, após o que NaHCO₃ (50 mg, 0,595 mmol) foi adicionado.
- 20 Destilação a 35-40°C (0,1 mmHg) deu composto Parte D bruto (7,0 g, 95%) como um óleo transparente.

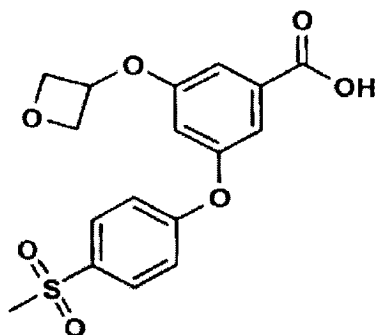
E.



- A uma solução a 50°C bem agitada de composto Parte D (7 g, 94 mmoles) e p-TsCl (12,8 g, 67,1 mmoles) em água (15 mL) foi adicionada
- 25 em gotas uma solução de NaOH (2,69 g, 67,1 mmoles) em água (15 mL). A

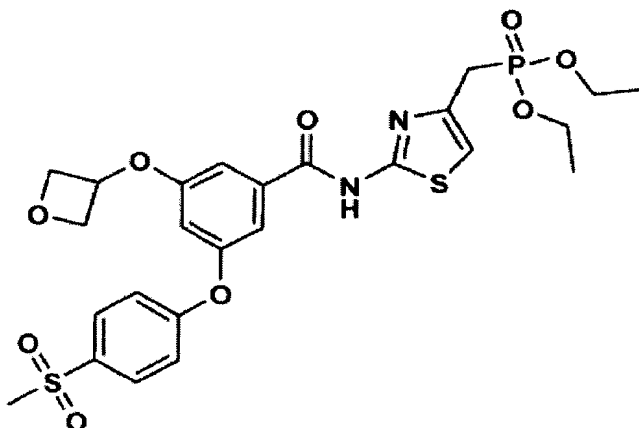
reação foi aquecida por 1 hora a 50°C, então esfriada para RT e tolueno (10 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com tolueno (5 mL x 2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄OH conc. (3x) e água (2x), então concentrados *in vacuo*. Hexano (50 mL) foi adicionado ao resíduo e um sólido foi formado, que foi coletado através de filtragem e então foi seco *in vacuo* por 1 hora para dar composto Parte E (10 g, 65% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 229,1$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,46 (s, 3 H), 4,64 - 4,75 (m, 4 H), 5,27 - 5,34 (m, 1 H), 7,37 (d, J=8,25 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,25 Hz, 2 H).

10 F.



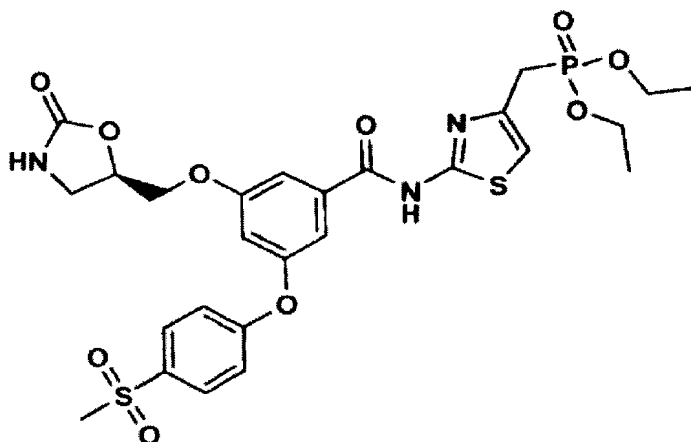
Uma mistura de composto Parte A Exemplo 67 (450 mg, 1,396 mmol), composto Parte E (500 mg, 2,190 mmoles) e K₂CO₃ (2,7 g, 19,54 mmoles) em DMF (5 mL) foi agitada em um tubo vedado a 110°C por 18 horas, então foi esfriada para RT. A reação foi filtrada, os sólidos foram lavados com DMF e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi neutralizado com TFA e purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar composto Parte F (220 mg, 42% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 365,2$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3 H), 4,78 (dd, J=7,15, 4,95 Hz, 2 H), 5,02 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 5,23 - 5,31 (m, 1 H), 6,75 (t, J=1,92 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,93 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

G.

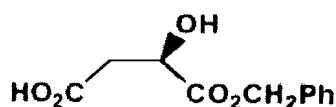


Uma mistura de composto Parte F (14 mg, 0,038 mmol), composto Exemplo Parte E Exemplo 13 (9,62 mg, 0,038 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 40°C por 18 horas, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc (1 mL) e HCl aquoso 1N (1 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 µm C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O +TFA) para dar o composto título (13 mg, 55,6% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 597,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,08 (s, 3 H), 3,34 (d, J=21,09 Hz, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 4 H), 4,75 (dd, J=7,47, 4,83 Hz, 2 H), 5,05 (t, J=6,81 Hz, 2 H), 5,36 - 5,45 (m, J=5,49, 5,38, 5,33, 5,33 Hz, 1 H), 6,82 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,42 (s, J=1,76, 1,76 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=9,23 Hz, 2 H).

EXEMPLO 72

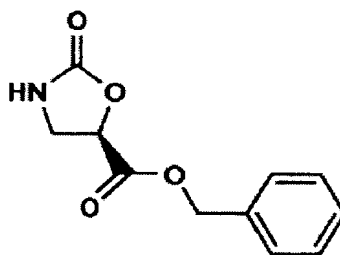


A.



TFAA pré-esfriado (25 mL, 177 mmoles) a 0°C foi adicionado a ácido málico (5 g, 37,3 mmoles) com agitação. A suspensão foi agitada por 2 horas em RT, então foi concentrada *in vacuo*. Álcool benzílico seco (25 mL, 240 mmoles) foi adicionado e a solução foi agitada da noite para o dia em RT. Voláteis (álcool benzílico e TFAA) foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado [SiO₂; EtOAc/Hexano (1:1 + 0,5%TFA)] para dar Composto Parte A (7,9 g, 94% de rendimento) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 4,55 (dd, J=6,19, 4,42 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 5 H); [α]_D²⁰=+12,19 @ 1,4% p/v em DMF a 589 nm.

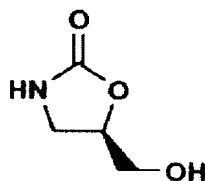
B.



A uma solução do composto Parte A (7,9 g, 35,2 mmoles) e Et₃N (5,6 mL, 40,2 mmoles) em Tolueno (120 mL) foi lentamente adicionado Ph₂PON₃ (8,64 mL, 40,0 mmoles) durante ~30 minutos. A mistura de reação

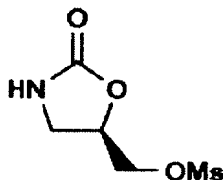
foi refluxada por 2 horas, agitada a 70°C por 2 horas, então esfriada para RT e agitada por 3 dias. Voláteis foram removidos *in vacuo*; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc (20 mL x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ aquoso saturado, secos (Na₂SO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado. [M + H]⁺ = 222,16; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58 - 3,73 (m, 1 H), 3,86 (t, J=9,35 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J=9,60, 5,56 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=1,77 Hz, 2 H), 6,40 (s amplo, 1 H), 7,36 (s, 5 H); [α]_D = -4,56 @ 1,2% p/v in DMF a 589 nm.

C.



A uma suspensão a 0°C de composto Parte B (2,28 g, 10,31 mmoles) em EtOH (50 mL) foi lentamente adicionado NaBH₄ (0,390 g, 10,31 mmoles). A mistura foi agitada por 3 horas a 0°C, então foi aquecida para RT e NH₄Cl aquoso sat. (2 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos, então os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; EtOAc/MeOH, 5:1) para dar Composto Parte C (0,966 g, 80% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 3,41 - 3,57 (m, 3 H), 4,52 (dt, J=15,39, 4,67 Hz, 1 H), 5,06 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 7,39 (s amplo, 1 H); [α]_D = -33,11 @ 1,1% p/v em EtOH a 589 nm.

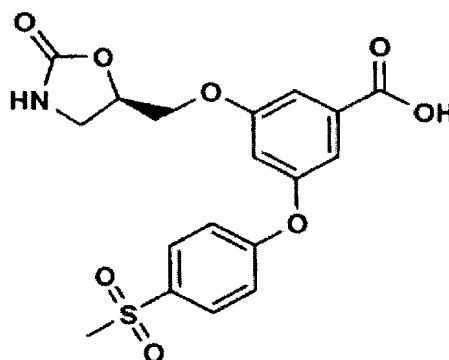
D.



A uma solução a -5°C de composto Parte C (966 mg, 8,25 mmoles) e piridina (10 mL, 124 mmoles) em DCM (15 mL) foi lentamente adicionado MsCl (0,8 mL, 10,27 mmoles) durante 1 hora. Após 3 horas, os voláteis foram removidos *in vacuo* em uma temperatura mínima. O resíduo foi cromatografado.

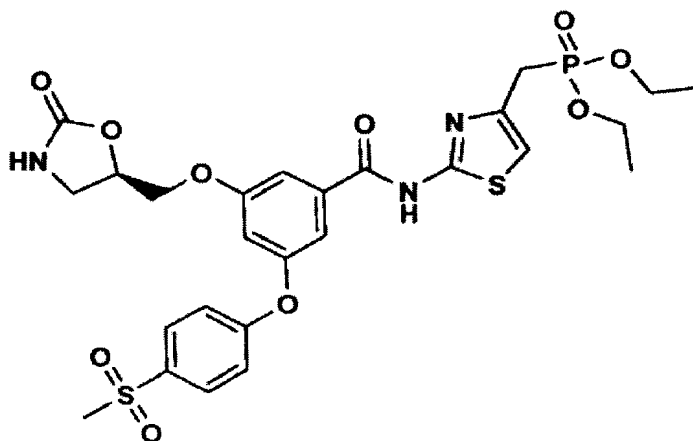
tografado (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 v/v) para dar composto Parte D (1,5 g, 93% de rendimento) como um sólido incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 - 3,27 (m, 4 H), 3,58 (t, $J=9,34$ Hz, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,36 - 4,43 (m, 1 H), 4,80 - 4,88 (m, 1 H), 7,63 (s amplo, 1 H); $[\alpha] = -33,93$ @ 0,55% w/v in EtOH at 589 nm.

E.



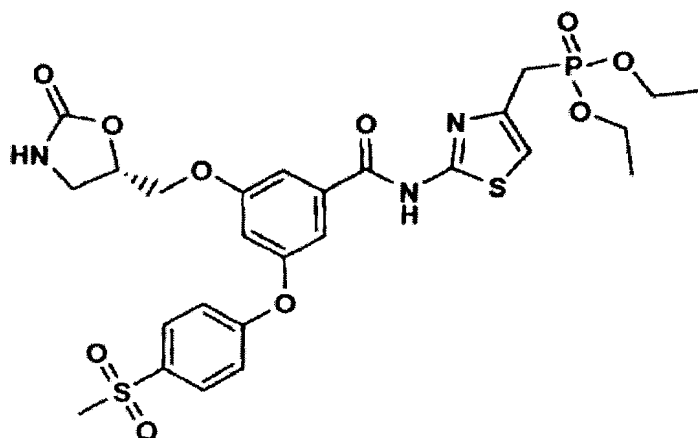
Uma mistura de composto Parte A Exemplo 26 (400 mg, 1,241 mmol), composto Parte D (242 mg, 1,241 mmol) e K_2CO_3 (2,7 g, 19,54 mmoles) em DMF (5 mL) foi agitada em um tubo vedado a 100°C por 18 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi neutralizado com TFA e então purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ e B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}+\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$) para dar o composto Parte E (260 mg, 51,4% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 408,1$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3,12 (s, 3 H), 3,55 (dd, $J=9,01, 6,37$ Hz, 1 H), 3,75 (t, $J=9,23$ Hz, 1 H), 4,17 - 4,24 (m, 1 H), 4,26 - 4,33 (m, 1 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 6,98 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,95 (d, $J=9,23$ Hz, 2 H); $[\alpha] = -23,97$ @ 1,4% p/v em MeOH a 589 nm.

F.



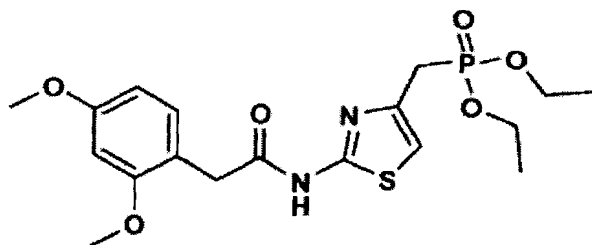
Uma mistura de composto Parte E (20 mg, 0,049 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (12,29 mg, 0,049 mmol), HOAt (10 mg, 0,072 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (17 mg, 51,4% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 640,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (td, J=7,07, 5,05 Hz, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,32 (d, J=21,22 Hz, 2 H), 3,64 (dd, J=8,84, 6,32 Hz, 1 H), 3,82 (t, J=8,97 Hz, 1 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 4,38 (d, J=4,55 Hz, 2 H), 4,96 - 5,06 (m, 1 H), 6,12 (s amplo, 1 H), 6,93 (t, J=2,27 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=3,79 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 7,50 (dd, J=2,15, 1,39 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=1,77 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,84 Hz, 2H); e.e.=98,2% (Chiralpak AS, 250 X 4,6 mm DI; 10 μ m, RT, 60% (50/50 MeOH-EtOH): 40% Heptano, 1 mL/min).

EXEMPLO 73



O composto título (22 mg; 58% de rendimento; sólido branco) foi sintetizado a partir de ácido L-málico empregando o mesmo procedimento que descrito no Exemplo 72. $[M + H]^+ = 640,3$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (t, $J=7,07$ Hz, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,38 (d, $J=21,47$ Hz, 2 H), 3,64 (dd, $J=8,84, 6,57$ Hz, 1 H), 3,81 (t, $J=8,97$ Hz, 1 H), 4,17 (dd, $J=8,21, 7,20$ Hz, 3 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 4,40 - 4,48 (m, 1 H), 4,99 - 5,08 (m, 1 H), 5,91 (s amplo, 1 H), 6,96 (t, $J=2,15$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H), 7,15 (dq, $J=8,84, 4,80$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,71 (t, $J=1,52$ Hz, 1 H), 7,93 (dq, $J=8,84, 4,80$ Hz, 1 H); e.e.=99,9% (Chiralpak AS, 250 X 4,6 mm DI; 10 μm , RT, 60% (50/50 MeOH-EtOH): 40% Heptano, 1 mL/min)

EXEMPLO 74

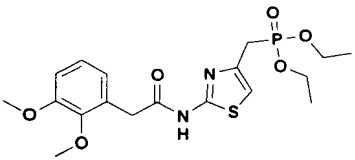
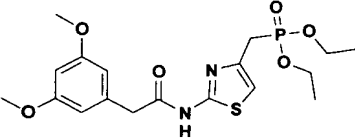
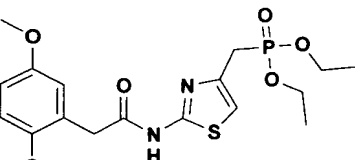


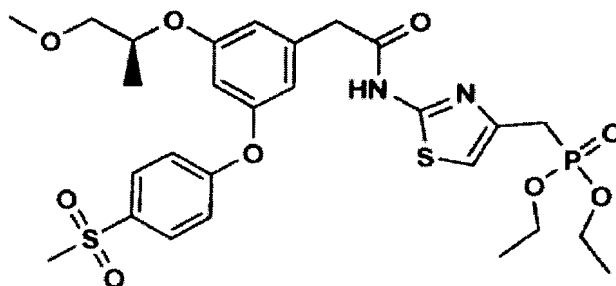
Uma mistura de ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)acético (20 mg, 0,12 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (25 mg, 0,1 mmol), HOAt (20 mg, 0,015 mmol), EDCI (25 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de

B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (2,6 mg, 6% de rendimento) como um sólido amarelo. $[M + H]^+ = 429,4$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,25 - 3,34 (d, J=21,53 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 2 H), 4,09 - 4,18 (m, 4 H), 6,46 - 6,50 (m, 2 H), 6,91 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,15 (d, 1 H).

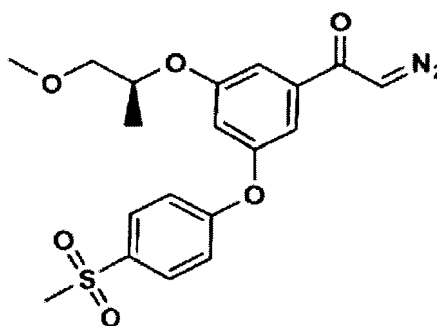
EXEMPLOS 75 A 77

Os exemplos que seguem foram preparados da mesma maneira que o Exemplo 74:

Nº do Exemplo	Estrutura	$[M + H]^+$	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	Rendimento e Descrição
75		429,4	δ 1,29 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,27 (d, J=21,09 Hz, 2 H), 3,83 - 3,91 (m, 8 H), 4,04 - 4,17 (m, 4 H), 6,83 - 6,93 (m, 3 H), 7,01 - 7,08 (m, 1 H)	8,3 mg (19% de rendimento): óleo amarelo
76		429,4	(1,27 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,25 (d, J=21,09 Hz, 2 H), 3,75 - 3,78 (m, 2 H), 3,79 (s, 6 H), 4,02 - 4,12 (m, 4 H), 6,40 - 6,43 (m, 1 H), 6,47 (d, J=2,20 Hz, 2 H), 6,82 (none, 1H)	8,6 mg (20% de rendimento): óleo amarelo
77		429,4	(1,29 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,82 (s, 5 H), 4,06 - 4,14 (m, 4 H), 6,82 - 6,87 (m, 4 H)	8,3 mg (19% de rendimento): óleo amarelo

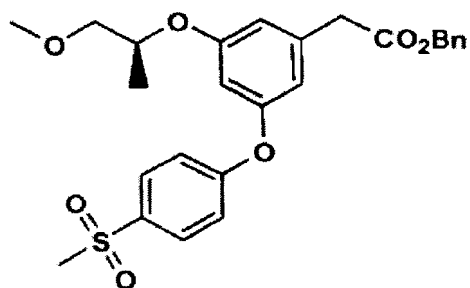
EXEMPLO 78

A.



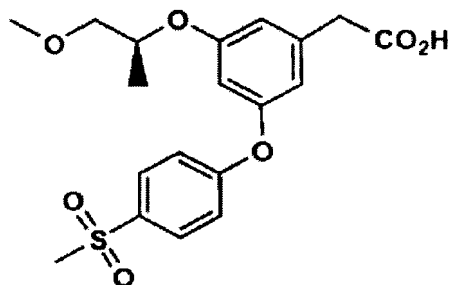
Uma solução de ácido do Exemplo 26C (146 mg, 0,384 mmol) e (COCl)₂ (2 mL de uma solução a 2M em DCM, 4 mmoles) em DCM (2 mL) foi agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O cloreto ácido bruto foi absorvido em Et₂O (5 mL) e foi adicionado em gotas a uma solução a 0°C de CH₂CN₂ em Et₂O (5 mL) preparada a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (735 mg, 5 mmoles) e KOH aquoso 40% (0,8 g, 15 mmoles, 1 mL de água) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 hora e foi concentrada sob uma corrente de ar; solvente residual foi removido *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; EtOAc/Hexano 5:1) para dar composto Parte A (130 mg; 84% de rendimento) como um sólido amarelo. [M + H]⁺ = 405,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J=6,15 Hz, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,79 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,08 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H).

B.



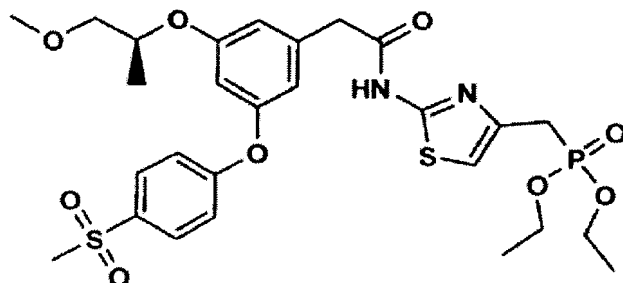
A uma solução a -25°C de composto Parte A (130 mg, 0,321 mmol) e BnOH (0,5 mL, 5 mmoles) em THF seco (2 mL) foi adicionada durante 15 minutos uma solução de PhCO_2Ag (206,1 mg, 0,9 mmol) em Et_3N (1,67 mL, 12 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 5 horas no escuro. A reação foi filtrada através de Celite[®]; o filtrado foi concentrado *in vacuo*, e o resíduo foi cromatografado [SiO_2 ; EtOAc/Hexano (2:1)] para dar composto Parte B (130mg, 83,6%) como um óleo transparente $[\text{M} + \text{H}]^+ = 485,2$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,44 - 3,50 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 4,45 - 4,54 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 6,56 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,59 (t, $J=1,76$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=9,23$ Hz, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H), 7,86 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H).

C.



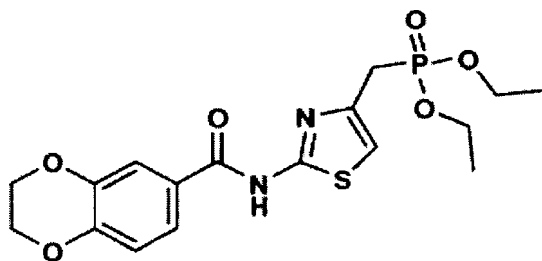
Uma solução de composto Parte B (130 mg; 0,268 mmol) e Pd/C 10% (20 mg) em EtOAc (10 mL) foi agitada sob H_2 (g; 413,69 kPa (60 psi)) por 18 horas. O catalisador foi removido através de filtragem e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar composto Parte C (86 mg, 81,4% de rendimento) como um óleo transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 395,1$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J=6,15$ Hz, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,44 - 3,51 (m, 1 H), 3,51 - 3,57 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 6,55 (t, $J=2,20$

Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,09 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,87 (d, 2 H).
D.



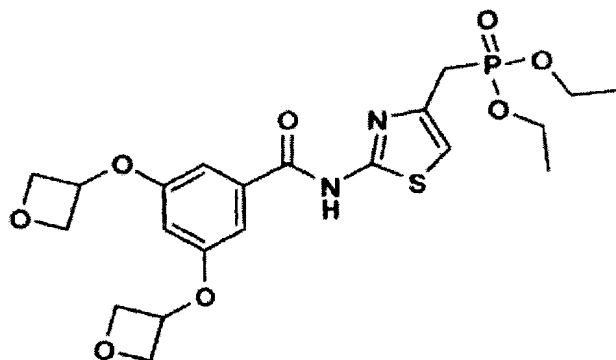
Uma solução de composto Parte C (43 mg, 0,109 mmol) e (CO-
Cl)₂ (3,0 mL de uma solução a 2M em DCM, 6 mmoles) em DCM (3 mL) foi
5 agitada em RT por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O cloreto ácido
bruto foi absorvido em DCM (2 mL) e foi adicionado durante 15 minutos a
uma solução a 0°C de composto Parte E Exemplo 13 (37 mg, 0,148 mmol) e
piridina (0,2 mL, 2,5 mmoles) em DCM (3 mL). A reação foi agitada a 0°C
por 30 minutos, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado atra-
10 vés de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 µm C18 30 x 100
mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a
partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção
de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B =
90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (20 mg, 29% de
15 rendimento) como um sólido amarelo. $[M + H]^+ = 627,3$; ¹H RMN (400 MHz,
CDCl₃) δ 1,21 - 1,34 (m, 6 H), 3,06 (s, 3 H), 3,23 - 3,34 (m, 2 H), 3,38 (s, 3
H), 3,44 - 3,51 (m, 1 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,03 - 4,15 (m, 4
H), 4,46 - 4,58 (m, 1 H), 6,58 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H),
6,85 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,88 (d, 2 H).

20 EXEMPLO 79

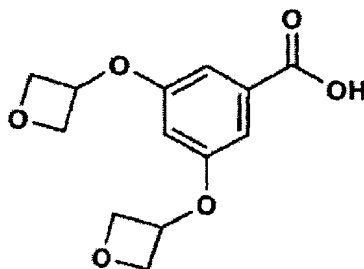


Uma solução de ácido 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (20 mg, 0,11 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (20 mg, 0,083 mmol), HOAt (20 mg, 0,147 mmol), EDCI (40 mg, 0,21 mmol) e DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de H-PLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5uC18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de Me-OH+H₂O+TFA) para dar o composto título (8,2 mg, 24% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 413,3$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 3,27 - 3,36 (d, J=21,09 Hz, 2 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 4,28 - 4,37 (m, 4 H), 6,94 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H).

15 EXEMPLO 80



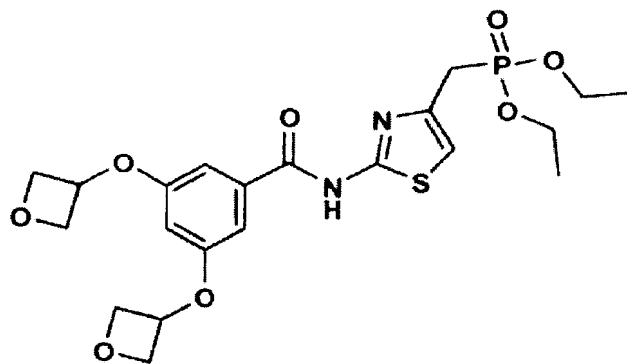
A.



Uma mistura de metil 3,5-diidroxibenzoato (200 mg, 1,189 mmol), composto Parte E Exemplo 71 (600 mg, 2,63 mmoles) e K₂CO₃ (2 g, 14,47 mmoles) em DMF foi agitada em um tubo vedado a 115°C por 18 ho-

ras, então foi esfriada para RT. Sólidos foram removidos através de filtragem e foram lavados com DMF. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi neutralizado com TFA e purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto Parte A (60 mg, 19,0% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 267,2$; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4,68 (dd, J=7,15, 4,95 Hz, 4 H), 5,02 (t, J=6,60 Hz, 4 H), 5,26 - 5,35 (m, 2 H), 6,46 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=2,20 Hz, 2 H).

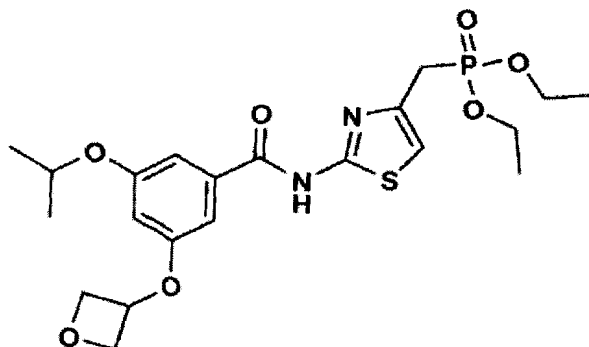
B.



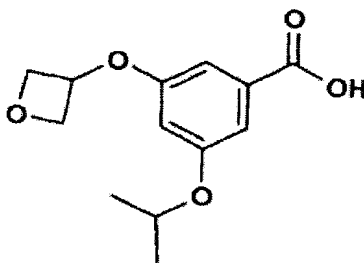
Uma mistura de composto Parte A (21 mg, 0,079 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (19,74 mg, 0,079 mmol), HOAt (20 mg, 0,145 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (25 mg, 63,6% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 499,3$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (7,09 (2 H, d), 7,03 (1 H, d, J=3,30 Hz), 6,54 (1 H, t, J=2,20 Hz), 5,31 - 5,39 (2 H, m), 5,04 (4 H, t, J=6,60 Hz), 4,74 (4 H, dd, J=7,70, 4,95 Hz), 4,10 - 4,19 (4 H, m), 3,36 (1 H, s), 3,31 (1 H, s), 1,32

(6 H, t, J=6,87 Hz).

EXEMPLO 81



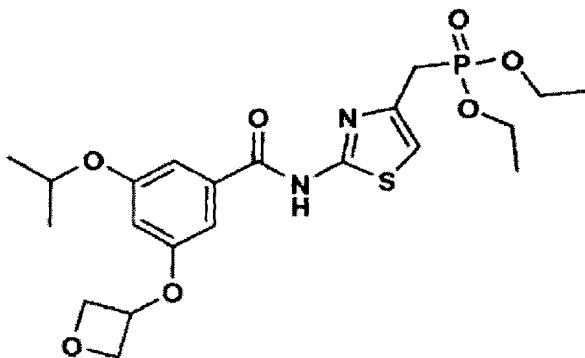
A.



Uma mistura de metil 3-hidroxi-5-isopropoxibenzoato (100 mg, 0,476 mmol), composto Parte E Exemplo 71 (180 mg, 0,789 mmol) e K_2CO_3 (1 g, 7,24 mmoles) em DMF (5 mL) foi agitada em um tubo vedado a 115°C por 18 horas, então foi esfriada para RT. Sólidos foram filtrados e lavados com DMF. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi neutralizado com TFA e purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:1 de H_2O :MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+ H_2O +TFA) para dar o composto Parte A (100 mg, 83% de rendimento) como um sólido branco.

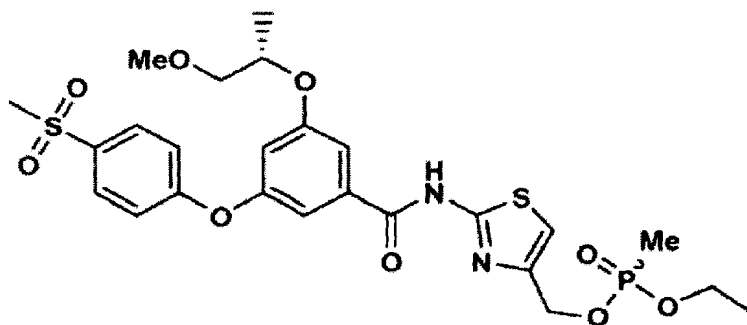
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 4,59 (dt, J=12,09, 6,05 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J=7,42, 5,22 Hz, 2 H), 5,01 (t, J=6,60 Hz, 2 H), 5,19 - 5,27 (m, 1 H), 6,52 (t, J=2,47 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H).

B.

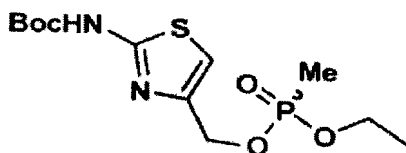


- Uma mistura de composto Parte A (21 mg, 0,083 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (20,83 mg, 0,083 mmol), HOAt (20 mg, 0,145 mmol), EDCI (20 mg, 0,500 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O
- 5 resíduo foi neutralizado com TFA e foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100%
- 10 de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH+H₂O+TFA) para dar o composto título (28 mg, 0,058 mmol, 69,4% de rendimento) como uma cera transparente. $[M + H]^+ = 485,3$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (1 H, t, J=1,52 Hz), 6,96 - 7,01 (2 H, m), 6,56 (1 H, t, J=2,27 Hz), 5,28 - 5,35 (1 H, m, J=5,53, 5,53, 5,49, 5,43 Hz), 5,03 (2 H, t, J=6,95 Hz), 4,64 - 4,78 (3 H, m), 4,13 (4 H, dd, J=8,21, 7,20 Hz), 3,36 (1 H,
- 15 s), 3,30 (1 H, s), 1,35 (6 H, d, J=6,06 Hz), 1,30 (6 H, t, J=7,07 Hz).

EXEMPLO 82

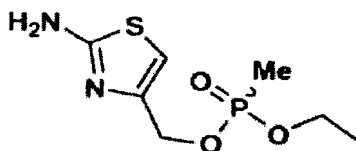


A.



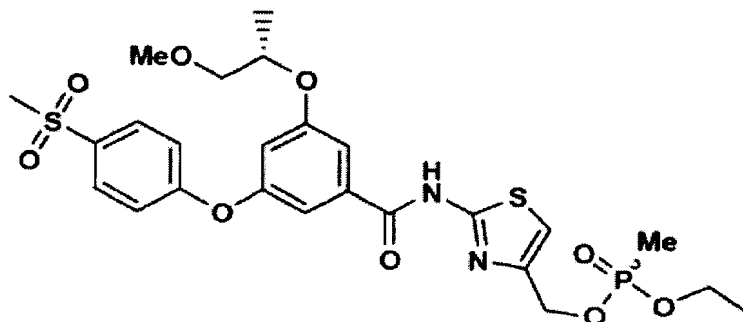
A uma solução de terc-butil 4-(clorometil)thiazol-2-ilcarbamato (249 mg, 1,00 mmol) e $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (124,2 mg, 1,00 mmol) em MeCN (4,0 mL) sob Ar em RT foi adicionado 18-coroa-6 (52,9 mg, 0,2 mmol), K_2CO_3 (138,2 mg, 1,00 mmol) e $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$ (74,0 mg, 0,20 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 2 horas, então esfriada para RT e extinta com NaHCO_3 aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O óleo residual foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0% de EtOAc/Hexano a 100% de EtOAc/Hexano) para prover composto Parte A (171 mg, 51% de equilíbrio material, 90% de pureza através de HPLC) como um óleo incolor.

B.



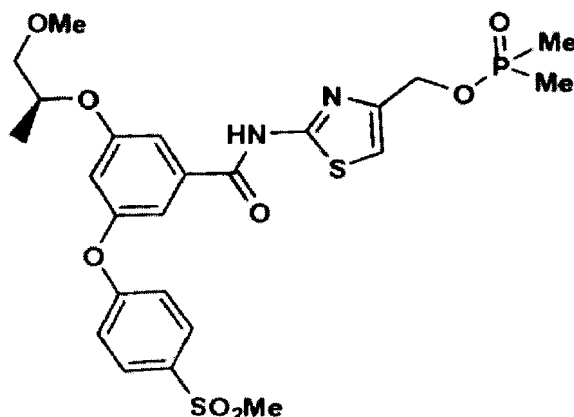
A uma solução RT de composto Parte A Exemplo 82 (171 mg, ~0,51 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) [Nota: o frasco foi adaptado com um tubo de secagem cheio com CaCl_2 para proteger da umidade atmosférica] foi adicionado TFA (0,5 mL). A reação foi agitada em RT por 14 horas, então foi concentrada *in vacuo* e então extraída de CH_2Cl_2 . O resíduo oleoso foi usado sem purificação ou caracterização adicional para Parte C.

C.

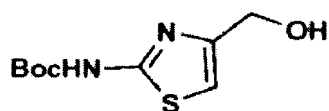


Uma solução em RT de ácido Parte C Exemplo 26 (193,4 mg, 0,51mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 mL) [Nota: o frasco foi adaptado com um tubo de secagem cheio com CaCl_2 para proteger da umidade atmosférica] foi tratada com cloreto de oxalila (0,305 mL de uma solução 2M em CH_2Cl_2 , 0,61 mmol) e DMF (0,020 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 horas, então
 5 foi concentrada *in vacuo* e redissolvida em CH_2Cl_2 (2 mL). A esta solução em RT sob Ar foi adicionada uma solução de composto Parte B em CH_2Cl_2 (2 mL), seguido por Et_3N (0,213 mL, 1,53 mmol). Após 15 horas em RT, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 aquoso sat. O
 10 extrato orgânico foi seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 u C18 30 x 250 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 30 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 20% de B durante 20 minutos + tempo de manutenção de 5 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ e B =
 15 10:90:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CHCN}:\text{TFA}$) para prover o composto título (33 mg, 11%) como um óleo espesso incolor. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 599,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 11,23 (br s, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,56 (ddd, $J=6,6, 10,5, 30,3$ Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 1,51 (dd, $J=13,7, 17,6$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,27 (dt, $J=2,2, 7,2$ Hz, 3H).

EXEMPLO 83

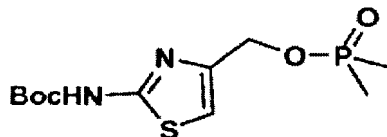


A.



A uma solução agitada de etil 2-(terc-butoxicarbonilamino) tiazol-4-carboxilato (2,24 g, 8,23 mmoles) em CH_2Cl_2 (25 mL) sob Ar a -78°C foi adicionada uma solução de DiBALH (25,5 mL, 1,0M em CH_2Cl_2 , 25,5 mmoles) em uma taxa tal de modo a manter a temperatura $\leq -65^\circ\text{C}$. A reação foi agitada por 20 minutos a -65°C , então foi deixada aquecer para -30°C . Após 30 minutos, a mistura de reação foi extinta com 1 M de solução de tartrato de potássio de sódio (30 mL), aquecida para RT e agitada por 2 horas em RT. A mistura foi filtrada através de Celite®, que foi lavada com CH_2Cl_2 . Os filtrados combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O óleo resultante foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0% de EtOAc/Hexano a 100% de EtOAc/Hexano) para prover composto Parte A (1,66 g, 88% de rendimento) como um sólido branco amorfo.

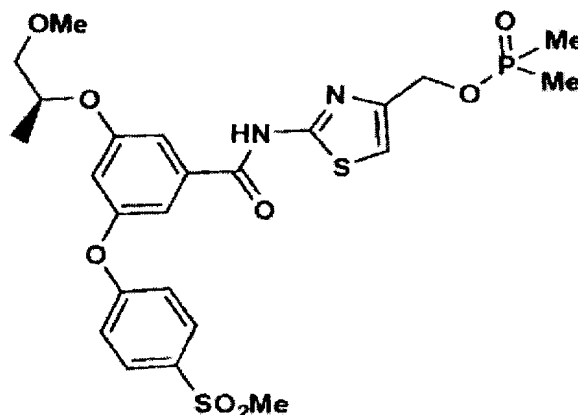
B.



A uma solução a 0°C de composto Parte A (310 mg, 1,35 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob Ar foi adicionado cloreto dimetilfosfínico (182 mg, 1,62 mmol) e então Et_3N (0,244 mL, 1,75 mmol) durante 2 minutos. A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 14 horas, então foi diluída

com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquosa 1% e salmoura. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto parte B como um óleo incolor (413 mg, 100% bruto). Este material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 C.

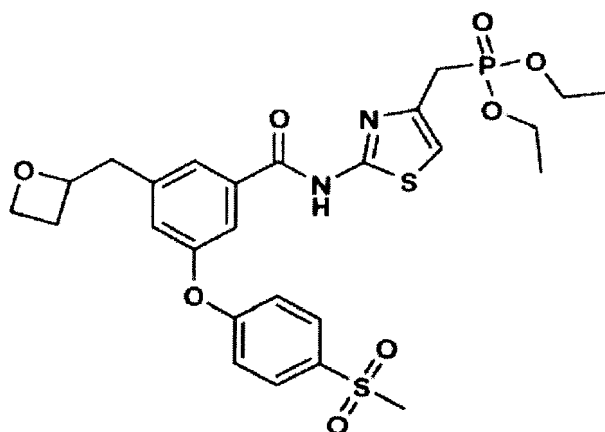


C1: A uma solução agitada de composto Parte B (410 mg, 1,34 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) em RT [Nota: o frasco foi adaptado com um tubo de secagem cheio com CaCl_2 para proteger da umidade atmosférica] foi adicionado TFA (1 mL). A reação foi agitada por 14 horas em RT e a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e redissolvida em MeOH (5 mL). A solução foi passada por 2 cartuchos StratoSpheres[®] PL-HCO3 MP SPE (capacidade de 0,9 meq) e o eluente foi evaporado *in vacuo* para prover composto Parte C1. O óleo incolor resultante (225 mg) foi redissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL). Metade (em peso) desta solução foi usada sem caracterização adicional para Parte C2.

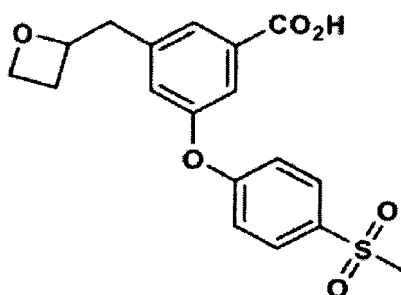
C2: A uma pasta fluida do composto Parte C Exemplo 26 (152 mg, 0,40 mmol) e HOAt (54,5 mg, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 (2,4 mL) em RT sob Ar foi adicionado EDC (76,3 mg, 0,40 mmol). Uma solução transparente logo se formou. Após 30 minutos, a solução de composto Parte C1 em CH_2Cl_2 de C1 foi adicionada, seguido por iPr_2NEt (0,028 mL, 0,20 mmol) e DMAP (5 mg, 0,04 mmol). A reação foi agitada por 16 horas em RT, então foi extinta com NH_4Cl aquoso sat. e extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados *in vacuo* para dar um óleo laranja. O resíduo foi purificado através de HPLC prepara-

5 tiva (coluna Phenomenex AXIA Luna 5 μ C18 30 x 5 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 0% de B a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 10 minutos a 60% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e B = 10:90:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA) para prover o composto título (28,9 mg, 13%) como um sólido branco ceroso. [M + H]⁺ = 569,0; ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 11,75 (br s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,63 (t, J=2,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (t, J= 2,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,55 (ddd, J=6,0, 9,9, 30,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 1,53 (dd, J=2,8, 14,3 Hz, 6H), 1,33 (d, J=6,6 Hz, 3H).

EXEMPLO 84

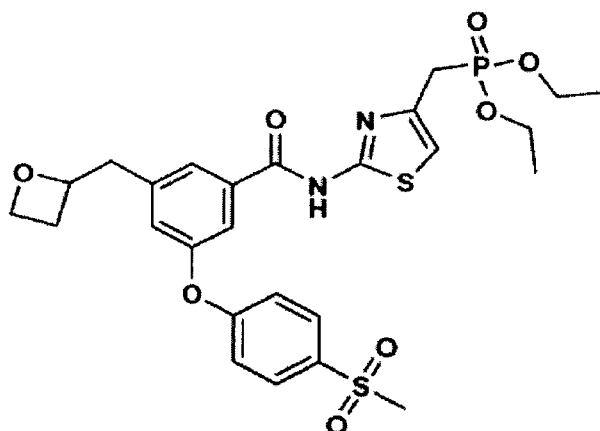


A.



15 A uma solução de 0°C de composto Parte A Exemplo 26 (100 mg, 0,310 mmol), Ph₃P (150 mg, 0,572 mmol) e oxetan-2-ilmetanol (40 mg, 0,454 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado DIAD (0,2 mL, 1,029 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas e voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (EtOAc/Hexano, 1:1) para dar o metil éster

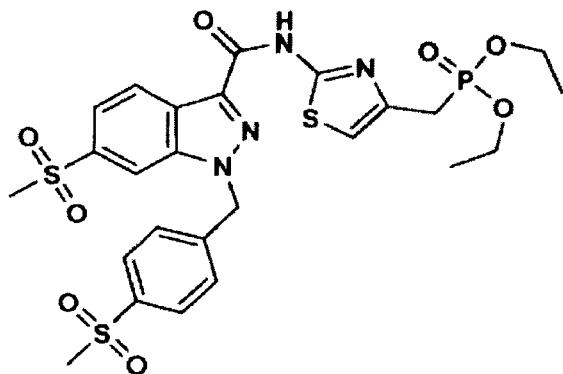
bruto. A uma solução deste material em MeOH (1 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (1 mL). A reação foi agitada em RT por 2 horas e então acidificada com TFA e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de H-PLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 u C18 30 x 5 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover composto Parte A (40 mg, 34,1% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 377,2$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66 - 2,88 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 4,20 (d, J=3,85 Hz, 2 H), 4,66 - 4,81 (m, 2 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 6,92 (t, J=2,47 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=2,20, 1,10 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,79 Hz, 2 H). B.



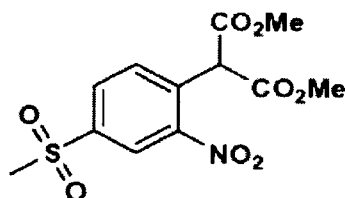
Uma mistura de composto Parte A (15 mg, 0,040 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (20 mg, 0,080 mmol), HOAt (20 mg, 0,145 mmol), EDCI (40 mg, 1.000 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 30% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 1 minuto a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (9,8 mg, 0,016 mmol, 39,7% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 611,3$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (2 H,

d, $J=8,79$ Hz), 7,59 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,15 (2 H, d, $J=8,79$ Hz), 6,94 - 6,98 (2 H, m), 5,12 - 5,20 (1 H, m), 4,62 - 4,78 (2 H, m), 4,22 - 4,32 (2 H, m), 4,06 - 4,17 (4 H, m, $J=7,35, 7,35, 7,28, 7,15$ Hz), 3,32 (2 H, d, $J=20,89$ Hz), 3,08 (3 H, s), 2,64 - 2,86 (2 H, m), 1,30 (6 H, t, $J=6,87$ Hz).

5 EXEMPLO 85

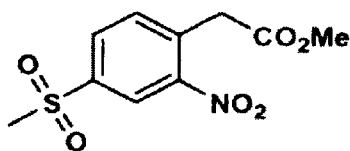


A.



A uma solução de KOtBu (17,1 mL, 17,1 mmoles) em t-BuOH (10 mL) foi adicionado em gotas dimetil malonato (2,0 mL, 17,1 mmoles). À mistura resultante foi adicionada uma solução aquecida de 1-cloro-4-(metilsulfonyl) 2-nitrobenzeno (2,0 g, 8,6 mmoles) em t-BuOH (10 mL). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 15 horas, então foi esfriada para RT e diluída com EtOAc (50 mL), lavada com água e salmoura (30 mL cada), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para prover composto Parte A (2,8 g, 100%).

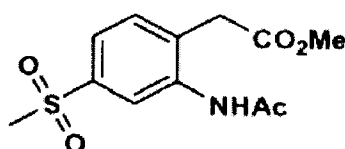
15 B.



A uma solução de composto Parte A (2,8 g, 8,6 mmoles) em

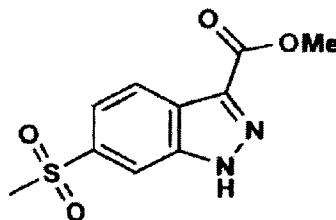
- DMSO (10 mL) foram adicionados NaCl (1,0 g, 17,1 mmoles) e água (2 mL, 111 mmoles). A mistura foi aquecida a 120°C por 5 horas, então foi esfriada para RT e diluída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura (35 mL cada), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O
- 5 resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente de 30 minutos de a partir de 100% a 0% de hexano/EtOAc) para prover composto Parte B (863 mg, 37% de rendimento em 2 etapas).

C.



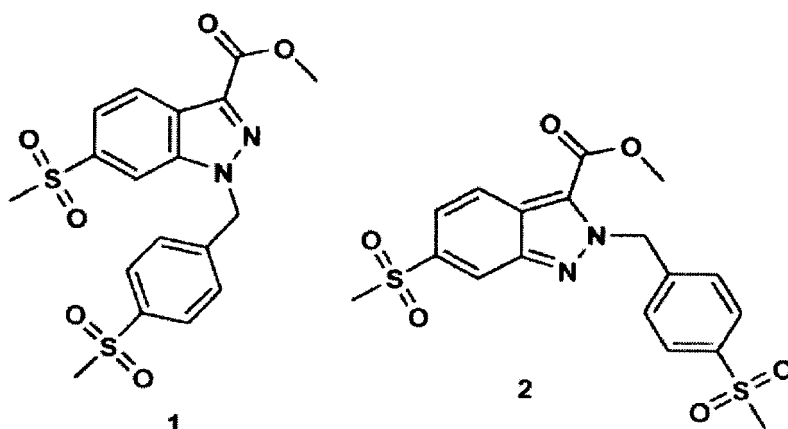
- A uma solução de composto Parte B (830 mg, 3,0 mmoles) e
- 10 Ac₂O (2,0 mL, 21,6 mmoles) em tolueno (10 mL) foi lentamente adicionado Pd/C 10% (200 mg, 1,7 mmol). A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (g) (1 atm) em RT por 4 horas. O catalisador foi filtrado e lavado com tolueno (2x). Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para prover composto Parte C bruto (398 mg, 46%).

- 15 D.

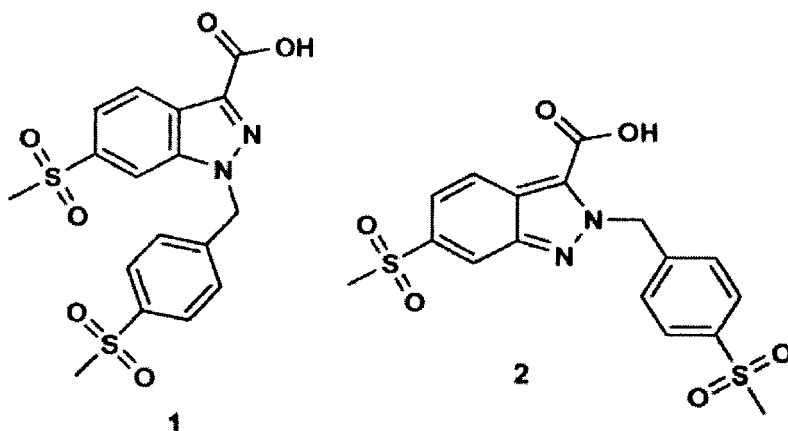


- A uma solução a 90-95°C de composto Parte C (398 mg, 1,4 mmol) em AcOH (6 mL) foi adicionada em gotas t-butil nitrila (0,18 mL, 1,5 mmol). A reação foi agitada a 95°C por 30 minutos. A reação foi esfriada para RT e foi diluída com EtOAc (30 mL). A camada orgânica foi lavada com
- 20 água (15 mL) e salmoura (15 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* até um precipitado sólido. Este precipitado sólido foi coletado através de filtração e lavado com tolueno para dar composto Parte D (280 mg, 79% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

E.



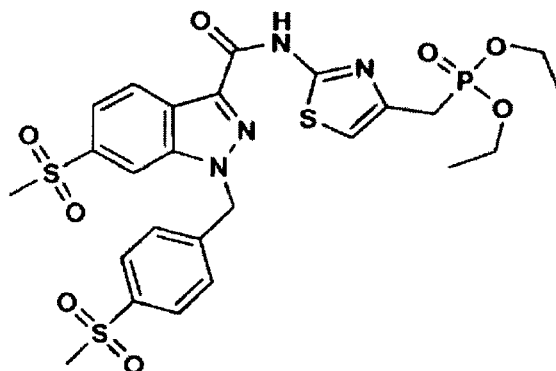
- A uma solução de composto Parte D (30 mg, 0,12 mmol) em CH_3CN (1,5 mL) foi adicionado 1-(clorometil)-4-(metilsulfonil)benzeno (72,4 mg, 0,35 mmol), K_2CO_3 (48,9 mg, 0,35 mmol) e $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$ (3,5 mg, 9,4 μmoles). A reação foi agitada a 80°C por 3 horas, então esfriada para RT.
- 5 Sólidos foram filtrados e lavados com acetona. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para dar uma mistura dos compostos Parte E.
- F.



- A uma solução de compostos Parte E (0,12 mmol de rendimento teórico) em THF (1 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (0,4 mL, 0,40 mmol). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtO-Ac (4 mL) e acidificada com HCl aquoso 1N (0,45 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. A mistura bruta foi purificada através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 25 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 60% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A =
- 10
- 15

90:10:0,1 de H₂O e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover composto Parte F1 (15,2 mg, 32% de rendimento durante 2 etapas) e composto Parte F2 (9,0 mg, 19% de rendimento em 2 etapas).

G.

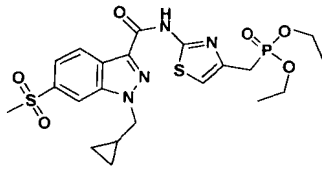
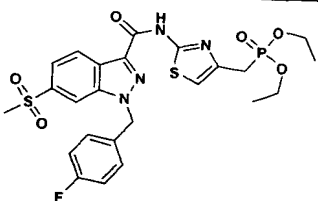


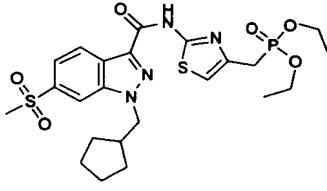
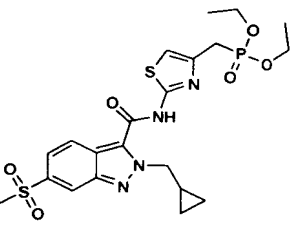
- 5 A uma solução de composto Parte F1 (7 mg, 0,02 mmol) em CH₂Cl₂ (0,8 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (0,03 mL de uma solução 2M em DCM, 0,05 mmol) e DMF (1,3 µL, 0,02 mmol). A reação foi agitada em RT por 1 hora, então foi concentrada in vácuo. O resíduo foi absorvido em THF (0,4 mL) e adicionado a uma solução de composto Parte E Exemplo
- 10 13 (17,2 mg, 0,07 mmol) e NaHCO₃ (7,2 mg, 0,09 mmol) em THF/H₂O (1:1, 0,8 mL). A reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi diluída com EtO-Ac (4 mL) e água (1 mL). A camada orgânica foi concentrada in vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (0,63 mg, 5,7% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 641,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (1 H, d, J=8,35 Hz), 8,21 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J=8,35 Hz), 7,90 (1 H, d, J=8,35 Hz), 7,63 (2 H, d, J=8,35 Hz), 6,94 - 7,04 (1 H, m), 5,81 (2 H, s), 4,05 - 4,21 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J=21,09 Hz), 3,16 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 1,33 (6 H, t, J=7,03 Hz).
- 20

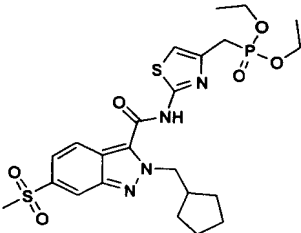
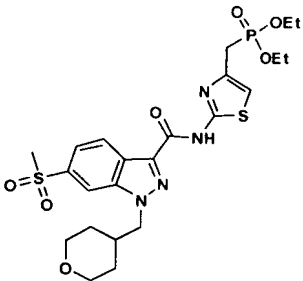
EXEMPLOS 86 A 92

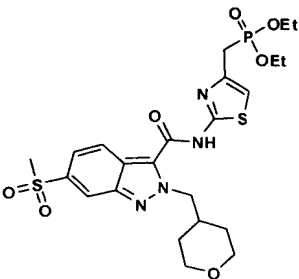
Os Exemplos que seguem foram sintetizados a partir do com-

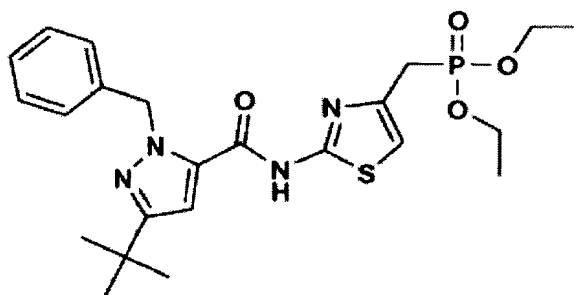
posto do Exemplo 85 Parte D empregando a via sintética geral descrita para a preparação do composto do Exemplo 85 do composto Parte D Exemplo 85.

Nº do Exemplo	Estrutura	[M + H] ⁺	¹ H RMN	Rendimento e descrição
86		527,0	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (1 H, d, J=8,79 Hz), 8,24 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J=8,35 Hz), 6,94 (1 H, d, J=3,95 Hz), 4,41 (2 H, d, J=7,03 Hz), 4,04 - 4,21 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J=21,09 Hz), 3,16 (3 H, s), 1,41 - 1,52 (1 H, m), 1,32 (6 H, t, J=7,03 Hz), 0,66 - 0,75 (2 H, m), 0,50 - 0,58 (2 H, m)	4,0 mg (24% de rendimento), sólido branco
87		581,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (1 H, d, J=7,91 Hz), 8,18 (1 H, s), 7,79 - 7,89 (1 H, m), 7,34 (2 H, dd, J=8,57, 5,05 Hz), 7,06 (2 H, t, J=8,57 Hz), 6,92 (1 H, d, J=3,52 Hz), 5,67 (2 H, s), 4,02 - 4,20 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, J=21,09 Hz), 3,13 (3 H, s), 1,31 (6 H, t, J=7,03 Hz)	8,5 mg (37% de rendimento), sólido cinza

Nº do Exemplo	Estrutura	[M + H] ⁺	¹ H RMN	Rendimento e descrição
88		555,1	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (1 H, d, J=7,70 Hz), 8,22 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J=7,15 Hz), 6,96 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,46 (2 H, d, J=7,15 Hz), 4,06 - 4,21 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J=20,89 Hz), 3,17 (3 H, s), 2,62 - 2,75 (1 H, m), 1,68 - 1,81 (4 H, m), 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 1,32 (6 H, t, J=7,15 Hz)	8,5 mg (40% de rendimento), sólido brnaco
89		527,0	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,56 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J=8,80 Hz), 7,75 (1 H, d, J=9,35 Hz), 7,07 (1 H, d, J=3,30 Hz), 4,77 (2 H, d, J=7,15 Hz), 4,08 - 4,24 (4 H, m), 3,38 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,12 (3 H, s), 1,46 - 1,63 (1 H, m), 1,26 - 1,37 (6 H, m), 0,51 - 0,65 (4 H, m)	3,0 mg (21% de rendimento), óleo

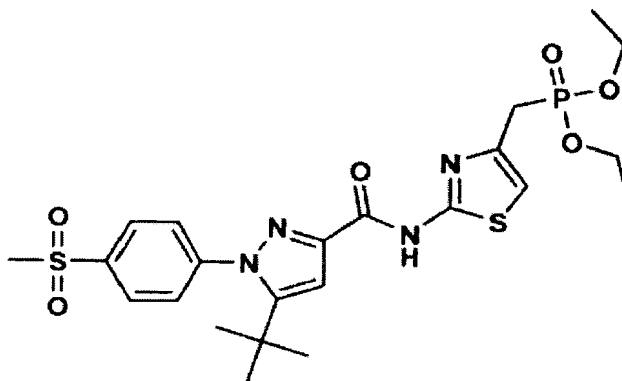
Nº do Exemplo	Estrutura	[M + H] ⁺	¹ H RMN	Rendimento e descrição
90		555,1	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J=8,80 Hz), 7,74 (1 H, d, J=9,35 Hz), 7,05 (1 H, d, J=3,30 Hz), 4,87 (2 H, d, J=7,70 Hz), 4,09 - 4,21 (4 H, m), 3,36 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,12 (3 H, s), 2,56 - 2,71 (1 H, m), 1,64 - 1,76 (4 H, m), 1,51 - 1,63 (2 H, m), 1,35 - 1,43 (2 H, m), 1,32 (6 H, t, J=7,15 Hz)	3,5 mg (29% de rendimento), óleo
91		571,3	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (1 H, d, J=8,25 Hz), 8,22 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J=9,90 Hz), 7,04 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,43 (2 H, d, J=7,15 Hz), 4,12 - 4,24 (4 H, m), 4,01 (2 H, dd, J=11,55, 2,75 Hz), 3,43 - 3,49 (2 H, m), 3,40 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,18 (3 H, s), 2,51 - 2,68 (1 H, m), 1,43 - 1,64 (4 H, m), 1,34 (6 H, t, J=7,15 Hz)	10,5 mg (37% de rendimento), sólido cinza

Nº do Exemplo	Estrutura	[M + H] ⁺	¹ H RMN	Rendimento e descrição
92		571,3	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, J=8,80 Hz), 7,76 (1 H, d, J=10,45 Hz), 7,12 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,81 (2 H, d, J=7,15 Hz), 4,13 - 4,28 (4 H, m), 3,99 - 4,08 (2 H, m), 3,33 - 3,48 (4 H, m), 3,13 (3 H, s), 2,32 - 2,53 (1 H, m), 1,48 - 1,65 (4 H, m), 1,36 (6 H, t, J=6,87 Hz)	4,8 mg (24% de rendimento), óleo amarelo

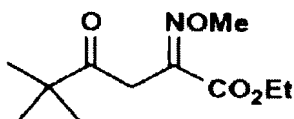
EXEMPLO 93

- A uma solução do composto Parte E Exemplo 13 (50 mg, 0,20 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados cloreto de 1-benzil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonitrila (71,9 mg, 0,26 mmol) e piridina (0,02 mL, 0,26 mmol). A
- 5 reação foi agitada em RT por 16 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o
- 10 composto título (64 mg, 65% de rendimento) como um óleo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (1 H, s), 7,17 - 7,30 (5 H, m), 6,96 (1 H, d, J=3,52 Hz), 5,81 (2 H, s), 4,05 - 4,19 (4 H, m), 3,31 (2 H, d, J=21,09 Hz), 1,36 (9 H, s), 1,29 (6 H, t, J=7,03 Hz).

EXEMPLO 94

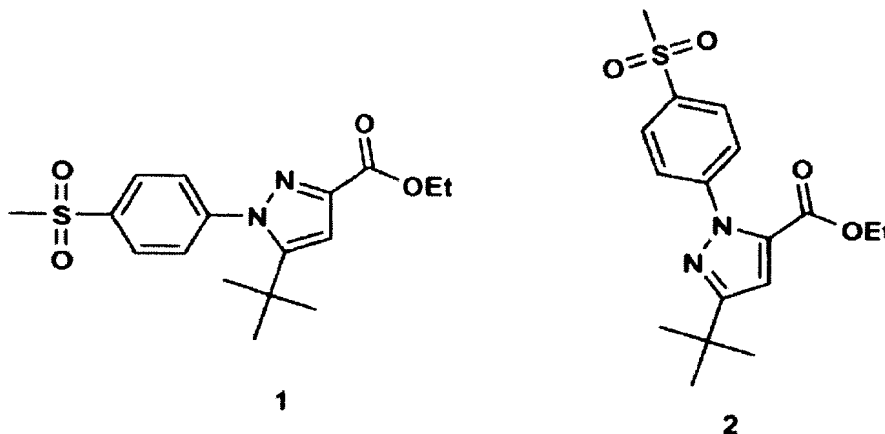


A.



A uma solução de etil trimetilacetopiruvato (205 mg, 1,02 mmol) em EtOH seco (1 mL) foi adicionado cloridrato de O-metilidroxilamina (90 mg, 1,07 mmol) e peneiras moleculares de 3 Å mol. A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi filtrada e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre Et₂O e NaHCO₃ aquoso sat. A camada de Et₂O foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (176 mg, 75%) como um sólido vermelho-laranja.

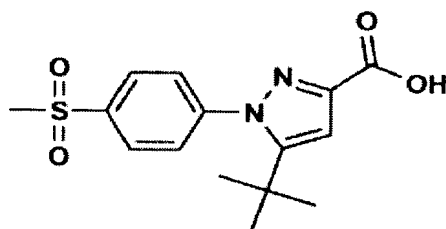
B.



A uma solução de composto Parte A (176 mg, 0,77 mmol) em AcOH:EtOH (1,5 mL) foi adicionada (4-(metilsulfonil)fenil)hidrazina (286 mg,

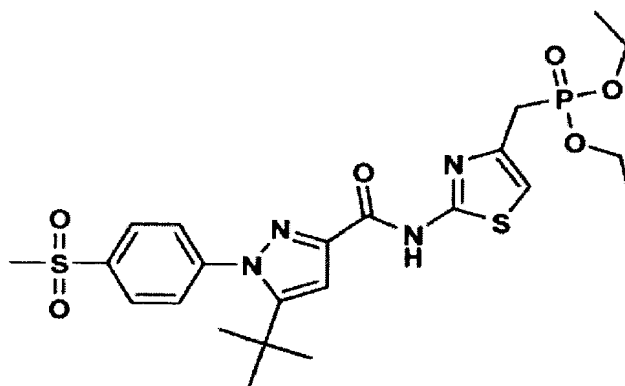
- 1,54 mmol). A reação foi agitada a 90°C por 10 horas, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl aquoso 0,2 N. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente de 15 minutos a partir de EtOAc 0% /hexano a EtOAc 100%/Hexanos) para prover composto Parte B1 (214 mg, 80%) e composto Parte B2 (20 mg, 7%).

C.



- A uma solução de composto Parte B1 (23 mg, 0,07 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N. A mistura foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc (4 mL) e acidificada com HCl aquoso 1N (0,5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C bruto (23 mg, 109% de recuperação).

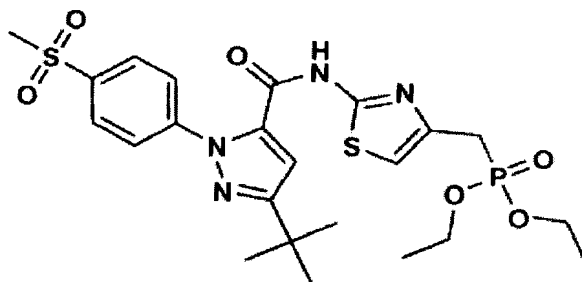
D.



A uma solução de composto Parte C (21,3 mg, 0,07 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (33,0 mg, 0,13 mmol), EDCI (25,3 mg, 0,13 mmol), HOBT (20,2 mg, 0,13 mmol) e Base de Hunig (0,034 mg, 0,20 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por

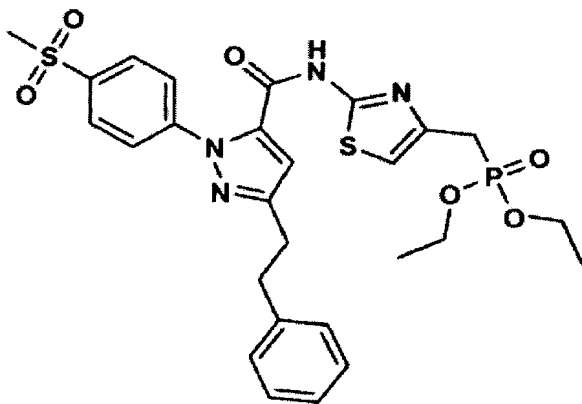
4 dias e foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (14 mg, 38% de rendimento) como um óleo amarelo. $[M + H]^+ = 555,1$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (2 H, d), 7,71 (2 H, d, J=8,25 Hz), 6,99 (1 H, s), 6,98 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,10 - 4,18 (4 H, m), 3,98 (1 H, s), 3,35 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,13 (3 H, s), 1,30 (6 H, t, J=7,15 Hz), 1,27 (9 H, s).

10 EXEMPLO 95

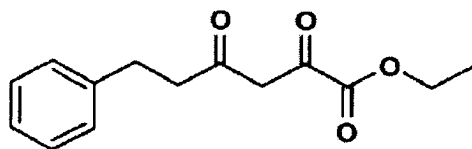


O composto título (10 mg, 32% de rendimento, sólido marrom) foi sintetizado a partir de composto Parte B2 Exemplo 94 usando o procedimento empregado no Exemplo 94. $[M + H]^+ = 555,1$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,68 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,01 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,15 - 4,22 (4 H, m), 3,37 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,11 (3 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,34 (6 H, t, J=6,87 Hz).

EXEMPLO 96

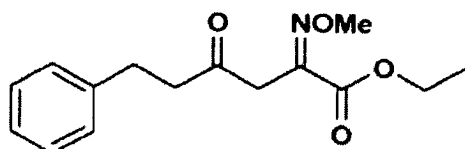


A.



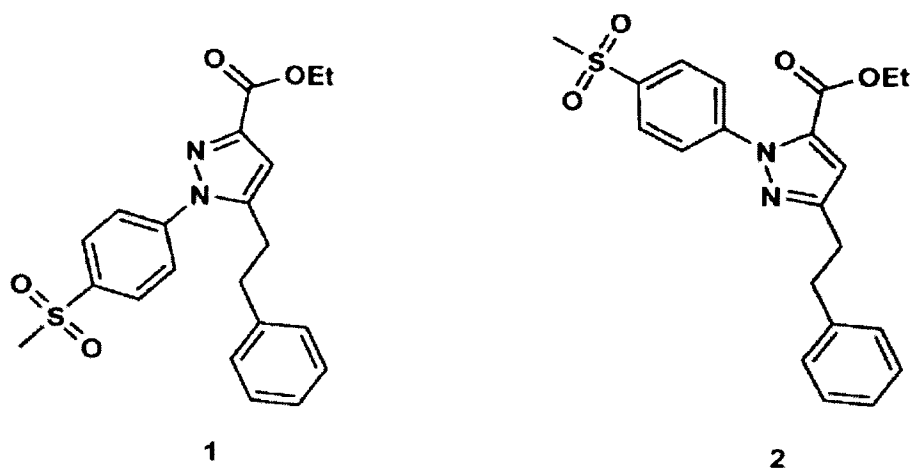
A uma solução a 0°C de benzilacetona (0,54 mL, 3,6 mmoles) e dietil oxalato (0,53 mL, 3,9 mmoles) em EtOH seco (6 mL) foi adicionado NaOEt (0,31 mL, 3,9 mmoles). A reação foi lentamente aquecida para RT e agitada por 15 horas em RT, então foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para prover composto Parte A (0,65 g, 73% de rendimento) como um óleo amarelo.

B.



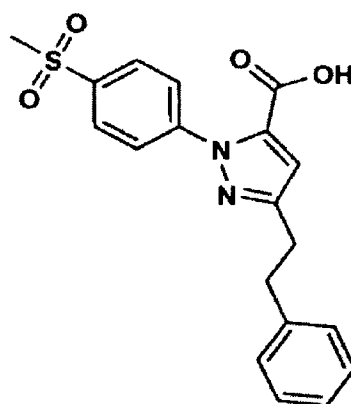
A uma solução de composto Parte A (0,65 g, 2,6 mmoles) em EtOH seco (5 mL) foi adicionado cloridrato de O-metilidroxilamina (0,31 g, 3,7 mmoles) e peneiras moleculares de 3A mol. (2 g). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi filtrada e lavada com EtOH. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre Et₂O e NaHCO₃ aquoso sat. A camada de Et₂O foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂: gradiente de 16 minutos de a partir de EtOAc 9%/Hexanos a EtOAc 100%/Hexanos) para prover composto Parte B (117 mg, 16%).

C.



A uma solução de composto Parte B (117 mg, 0,42 mmol) em AcOH:EtOH (1,5 mL) foi adicionada (4-(metilsulfonil)fenil)hidrazina (157 mg, 0,84 mmol). A reação foi agitada a 100°C por 10 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl aquoso 0,2N. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de 22 minutos de a partir de EtOAc 0%/Hexanos a EtOAc 100%/Hexanos) para dar composto Parte C1 (20 mg, 12%) e composto Parte C2 (95 mg, 57%).

10 D.

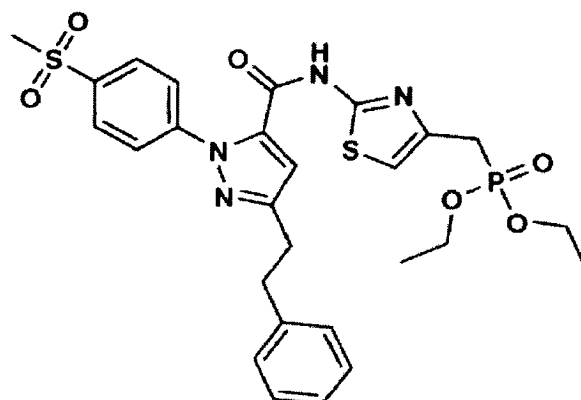


A uma solução de composto Parte C2 (28 mg, 0,07 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado NaOH aquoso (0,3 mL de uma solução a 1M, 0,30 mmol). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc (4 mL) e acidificada com HCl aquoso 1N (0,5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar com-

15

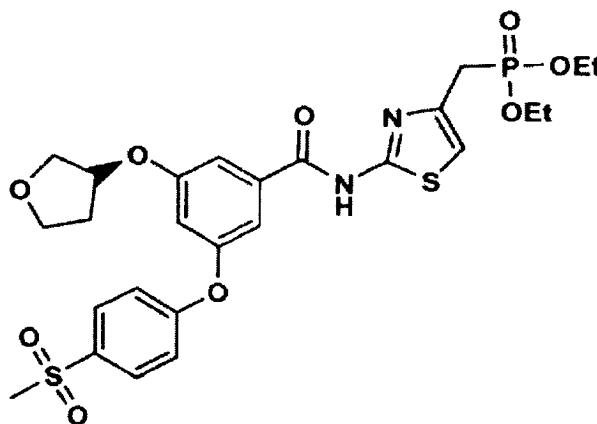
posto Parte D (29 mg, 111% bruto).

E.

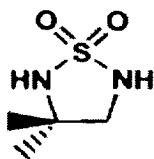


A uma solução do composto Parte D (25,9 mg, 0,07 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (35,0 mg, 0,14 mmol), EDCI (26,8 mg, 0,14 mmol), HOBT (21,4 mg, 0,14 mmol) e Base de Hunig (0,037 mL, 0,21 mmol). A reação foi agitada em RT por 2 dias, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (7 mg, 17% de rendimento) como um sólido cinza. $[M + H]^+ = 603,0$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (2 H, d, $J=8,80$ Hz), 7,67 (2 H, d, $J=8,25$ Hz), 7,18 - 7,36 (5 H, m), 7,14 (1 H, s amplo), 6,90 (1 H, s), 4,01 - 4,17 (4 H, m), 3,32 (2 H, d, $J=21,44$ Hz), 3,00 - 3,15 (7 H, m), 1,22 - 1,35 (6 H, m).

EXEMPLO 97

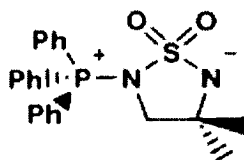


A.



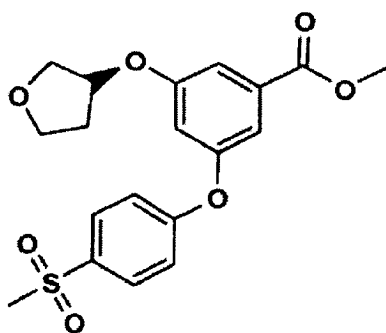
- 5 A uma solução em refluxo de sulfamida (6,09 mL; 102,0 mmoles) em piridina anidra (109,0 mL) foi adicionada em gotas 2-metilpropano-1,2-diamina (10,7 mL; 102,0 mmoles) durante 30 minutos através de uma bomba de seringa. A mistura de reação foi refluxada por 16 horas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado com hexanos até que o filtrado fosse quase incolor. O sólido resultante foi seco *in vacuo* para dar composto Parte A (14,89 g, 97%) como um sólido bege.

B.



- 10 A uma solução agitada de Ph_3P (26,0 g; 99,0 mmoles) e composto Parte A (14,89 g; 99,0 mmoles) em THF anidro (300 mL) foi adicionado DIAD (19,3 mL; 99,0 mmoles) em gotas durante 5 minutos sob Ar. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 horas. O sólido esbranquiçado resultante foi filtrado, lavado com THF anidro e Et_2O anidro, então seco *in vacuo* para dar composto Parte B (36,68 g; 90%) como um sólido esbranquiçado.

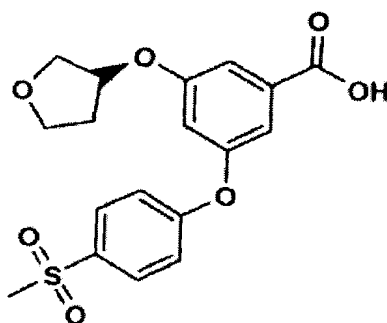
C.



A uma suspensão de composto Parte B (1,4 g, 3,5 mmoles) em

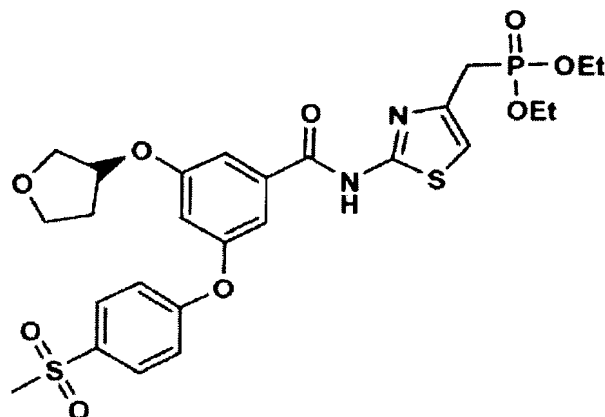
DCM (6 mL) foi adicionada uma solução de composto Exemplo 26A (141 mg, 0,44 mmol) e (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano (0,08 mL, 1,00 mmol) em tolueno (2 mL). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (Si-O₂; gradiente de 19 minutos de EtOAc 0%/Hexanos a EtOAc 100%/Hexanos 0%) para prover composto Parte C (254 mg; 148% de rendimento).

D.



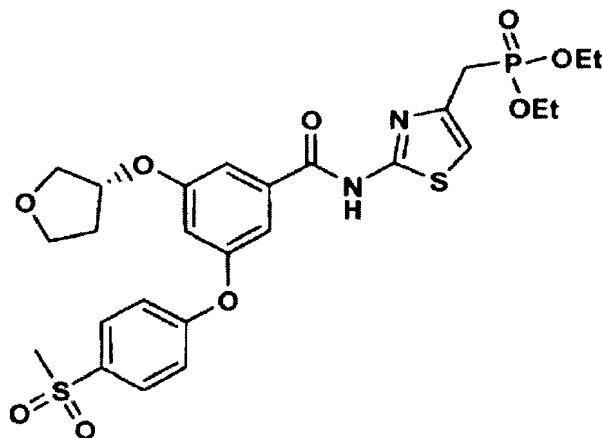
A uma mistura de composto Parte C (254 mg, 0,65 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (1 mL, 1,0 mmol). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc (6 mL) e acidificada com HCl aquoso 1N (0,5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto Parte D (90 mg, 54% de rendimento em 2 etapas) como um óleo incolor.

E.



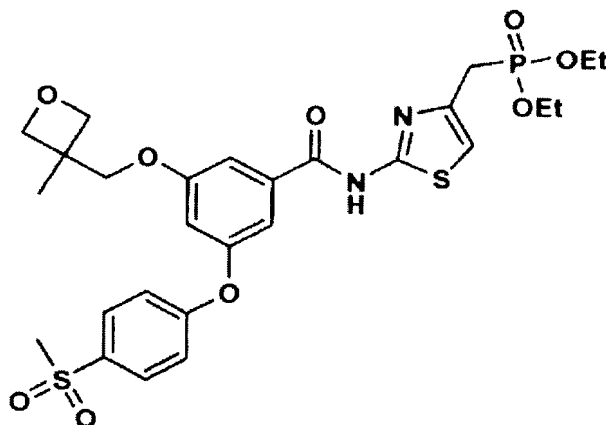
A uma solução de composto Parte D (43,0 mg, 0,11 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (56,9 mg, 0,23 mmol), EDCI (43,6 mg, 0,23 mmol), HOBT (34,8 mg, 0,23 mmol) e Base de Hunig (0,059 mL, 0,34 mmol). A reação foi agitada em RT por 24 horas e
 5 foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (36 mg, 52% de rendimento) como um sólido
 10 branco. $[M + H]^+ = 611,3$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (2 H, d, *J*=8,80 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 7,16 (2 H, d, *J*=8,80 Hz), 7,07 (1 H, d, *J*=3,85 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,22 - 5,33 (1 H, m), 4,12 - 4,24 (4 H, m), 3,85 - 4,08 (4 H, m), 3,37 (2 H, d, *J*=20,89 Hz), 3,08 (3 H, s), 2,08 - 2,41 (2 H, m), 1,34 (6 H, t, *J*=7,15 Hz).

15 EXEMPLO 98



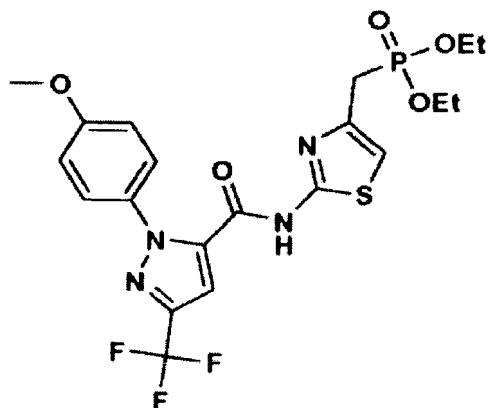
O composto título (10 mg, 16% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir de (S)-(+)-3-hidroxitetraidrofurano empregando o mesmo procedimento que o descrito para a síntese do composto do Exemplo 97. [M + H]⁺ = 611,3; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,57 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,16 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,00 (1 H, d, J=3,30 Hz), 6,89 (1 H, s), 5,15 - 5,26 (1 H, m), 4,06 - 4,19 (4 H, m), 3,86 - 4,06 (4 H, m), 3,32 (2 H, d, J=20,89 Hz), 3,08 (3 H, s), 2,06 - 2,39 (2 H, m), 1,30 (6 H, t, J=7,15 Hz).

EXEMPLO 99



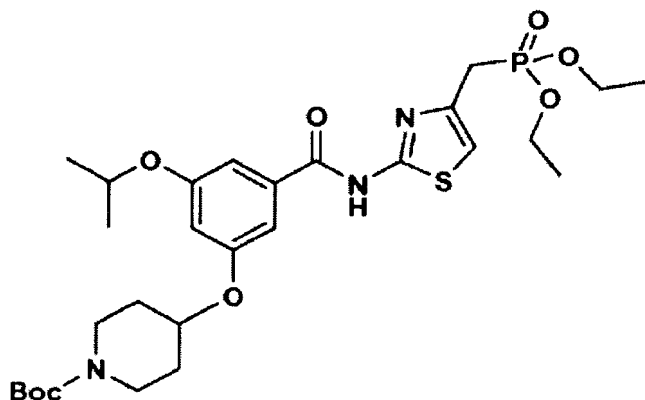
O composto título (24 mg, 42% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir de 3-Metil-3-Oxetano-metanol empregando o mesmo procedimento que o descrito para a síntese do composto do Exemplo 97. [M + H]⁺ = 625,3; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,13 - 7,20 (2 H, m), 7,07 (1 H, d, J=3,30 Hz), 6,97 (1 H, s), 4,70 (2 H, d, J=6,05 Hz), 4,51 (2 H, d, J=6,05 Hz), 4,13 - 4,26 (6 H, m), 3,98 (1 H, s), 3,38 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,08 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 1,34 (6 H, t, J=7,15 Hz).

EXEMPLO 100

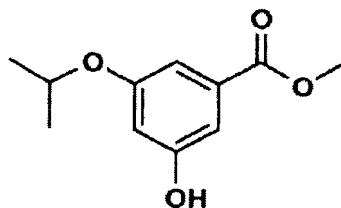


A uma solução de ácido 1-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (61 mg, 0,213 mmol) [vide WO 1998/57937] em DMF (1 ml) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (107 mg, 0,426 mmol), EDC (82 mg, 0,426 mmol), HOBT (65,3 mg, 0,426 mmol) e DIPEA (0,111 ml, 0,639 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 4 dias. A mistura de reação foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de B a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (13 mg, 12% de rendimento) como um sólido cinza. [M + H]⁺ = 519,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (1 H, s), 7,33 - 7,46 (2 H, m), 6,91 - 7,02 (2 H, m), 6,80 (1 H, d, J=3,52 Hz), 3,99 - 4,15 (4 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,51 (2 H, d, J=21,53 Hz), 1,26 (6 H, t, J=7,03 Hz).

15 EXEMPLO 101

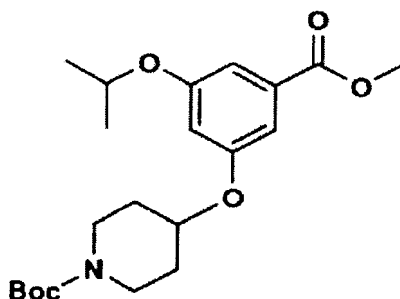


A.



A uma solução de metil 3,5-diidroxibenzoato (2,7 g, 16,06 mmoles) em CH₃CN (35 mL) foi adicionado K₂CO₃ (2,70 g, 19,54 mmoles), seguido pela adição lenta de 2-bromopropano (1,975 g, 16,06 mmoles). A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 3 dias. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO₂; gradiente contínuo EtOAc 15%/Hex a EtOAc 60%/Hexano) para dar composto Parte A (1,22 g, 36% de rendimento) como um sólido amarelo. [M + H]⁺ = 211,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (d, J=6,15 Hz, 6 H), 3,89 (s, 3 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 6,59 (t, J=2,42 Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H).

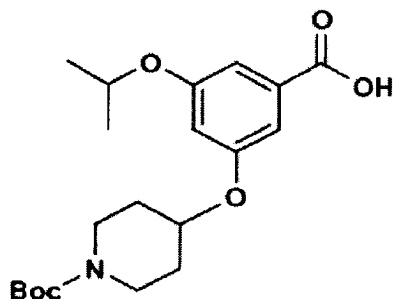
B.



A uma solução de composto Parte A (300 mg, 1,427 mmol) e terc-butil 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato (1,15 g, 5,7 mmoles) em tolueno (2 mL) foi adicionada uma suspensão de composto do Exemplo 97B (2,34 g, 5,7 mmoles) em DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 10%/Hex a EtOAc 60%/Hexano) para dar composto Parte B (490 mg, 87%) como um sólido amarelo claro. [M + H]⁺ = 294,0; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 1,45 (s,

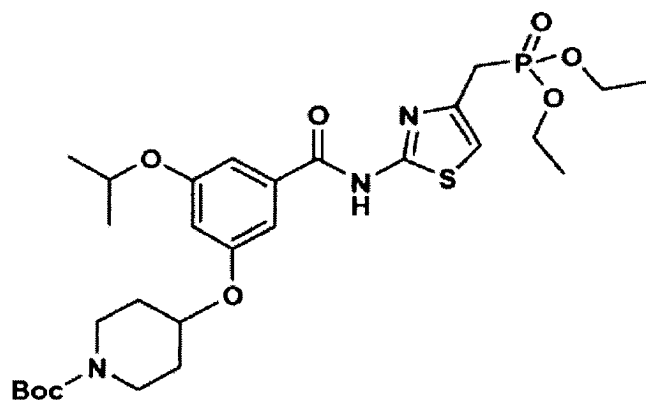
9 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 3,26 - 3,38 (m, 3 H), 3,62 - 3,72 (m, 3 H), 3,86 - 3,90 (m, 3 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 6,61 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H).

C.



- 5 A uma solução a 0°C de composto Parte B (490 mg, 1,245 mmol) em THF/água (1/1, 4 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (209 mg, 4,98 mmoles). A mistura foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc e acidificada com HCl aquoso 1N para pH ~4-5. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl aquoso 1N, H₂O e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para prover composto Parte C (440 mg, 93% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 561,1$,
- 10

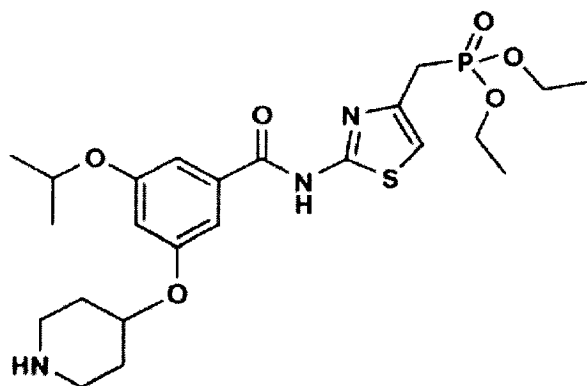
D.



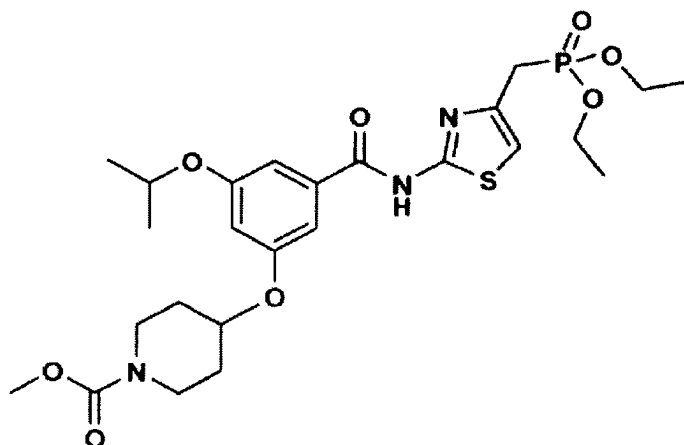
- 15 A uma solução de composto Parte C (200 mg, 0,527 mmol) e composto Parte E Exemplo 13 (132 mg, 0,527 mmol) (tamponado com DIE-A) em DCM/DMF (1/1) foram sucessivamente adicionados HOAT (201 mg, 1,476 mmol), EDCI (202 mg, 1,054 mmol) e DIEA (641 µL, 3,69 mmoles). A

mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo DCM 0%/MeOH a DCM 5%/MeOH) para dar o composto título (140 mg, 43% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 612; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,33 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,63 (s, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 1,92 (dd, J=12,65, 3,85 Hz, 2 H), 3,21 - 3,39 (m, 4 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 4,00 - 4,14 (m, 4 H), 4,44 - 4,53 (m, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 1 H), 6,63 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=3,85 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

EXEMPLO 102

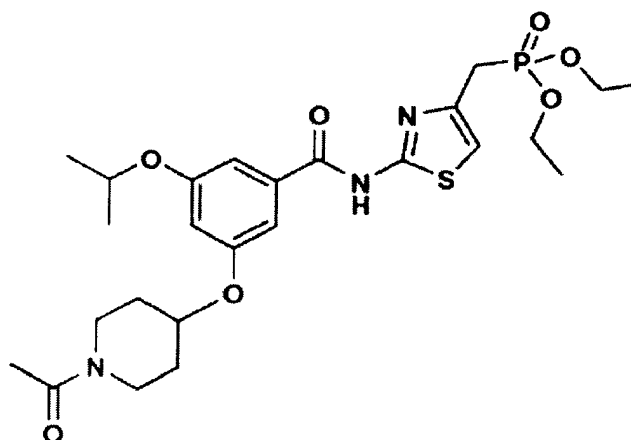


A uma solução de composto do Exemplo 101 (15 mg, 0,025 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado TFA (0,15 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de B a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (11 mg, 85% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 512; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,33 (d, J=5,50 Hz, 6 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 3,22 (d, J=9,90 Hz, 2 H), 3,30 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,35 (d, J=7,70 Hz, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 4 H), 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 6,69 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=3,30 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 9,37 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

EXEMPLO 103

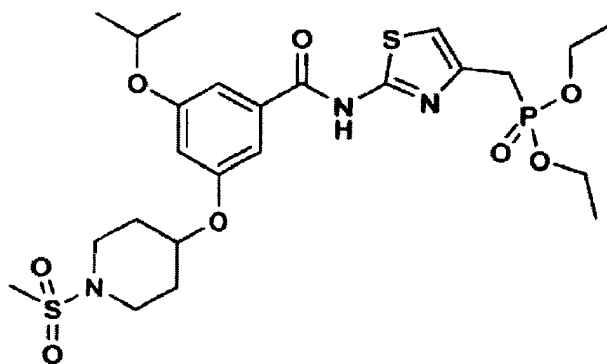
- A uma solução de composto do Exemplo 102 (30 mg, 0,059 mmol) em THF (1 mL) e NaHCO₃ aquoso sat. (1 mL) foi adicionado metil cloroformato (6,77 µL, 0,088 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT
- 5 por 18 horas, então foi diluída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 35% de B a 100% de B durante 10
- 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (16 mg, 48% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 570,3; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,33 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 1,76 (s, 2 H), 1,91 (s, 2 H), 3,31 (d, J=20,89 Hz, 2 H), 3,31 (d, J=20,89 Hz, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,66 (d, J=5,50
- 15 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,10 - 4,17 (m, 4 H), 4,64 - 4,75 (m, 2 H), 6,69 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=3,30 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=4,67, 1,92 Hz, 2 H).

EXEMPLO 104



A uma solução de composto do Exemplo 102 (30 mg, 0,059 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados piridina (0,1 mL) e cloreto de acetila (6,90 mg, 0,088 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 35% de B a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (22 mg, 68% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 554,4; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,36 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 1,79 - 2,04 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 3,36 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,43 - 3,54 (m, 1 H), 3,63 - 3,86 (m, 3 H), 4,12 - 4,24 (m, 4 H), 4,68 - 4,86 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,06 (d, J=3,30 Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H).

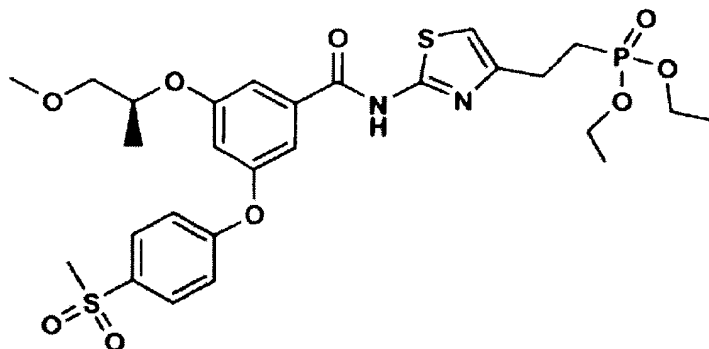
15 EXEMPLO 105



Uma solução de composto do Exemplo 102 (50 mg, 0,098 mmol)

e Et₃N (10 mg, 0,098 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de metanossulfonila (11,20 mg, 0,098 mmol) em DCM (0,5 mL). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5 µm C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 35% de B a 100% de B durante 10 minutos, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (19,5 mg, 34% de rendimento) como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 590,3; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,28-1,38 (m, 12H), 1,93-2,10 (m, 4 H), 2,97(s, 3H), 3,29-3,40 (m, 6 H), 4,12 - 4,22(m, 4 H), 4,68 - 4,75 (m, 2 H), 6,70 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 7,03(d, J=3,85 Hz, 1 H), 7,337 (d, 1,10 Hz, 2 H).

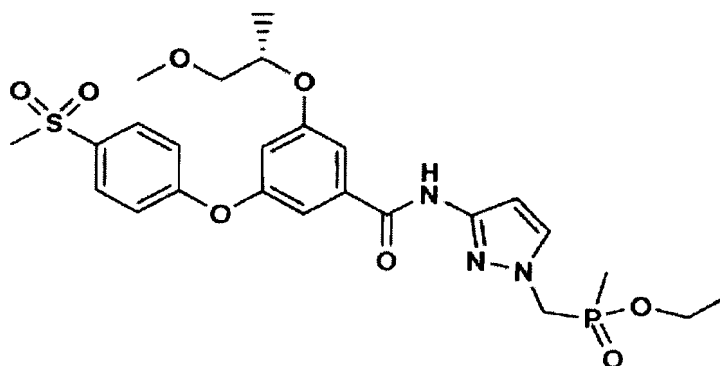
EXEMPLO 106



A uma solução de composto Parte C Exemplo 26 (25,0 mg, 0,066 mmol), composto Parte D Exemplo 18 (20,9 mg; 0,079 mmol) e HOAt (10,3 mg; 0,076 mmol) em DMF (0,25 mL) foram sucessivamente adicionados DIPEA (13,2 µL; 0,076 mmol) e EDAC (14,6 mg; 0,076 mmol). A reação foi agitada em RT por 20 horas, então foi dividida entre EtOAc (4 mL) e H₂O (3 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5N (3 mL), NaHCO₃ aquoso sat. (3 mL) e salmoura (3 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5 µm 20 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min; 15 a 100% de solvente B durante 10 minutos, mantido até 14 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de Me-

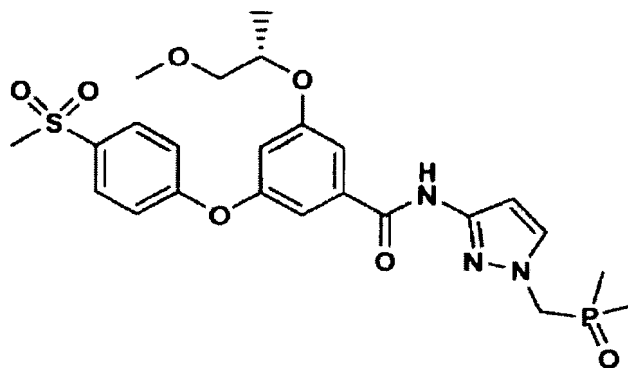
OH:H₂O:TFA) para dar o composto título (22,0 mg, 54%) como um sólido amarelo claro. $[M + H]^+ = 627,1$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (m, 9H), 2,19 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,12 (m, 4H), 4,89 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLO 107

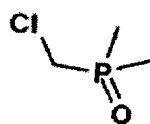


O composto título (20 mg, 65% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir de etil (3-amino-1H-pirazol-1-il)metil(metil)fosfinato racêmico empregando a mesma sequência geral que a usada para preparar o Exemplo 58. $[M + H]^+ = 566,3$; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 2H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,52 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

EXEMPLO 108

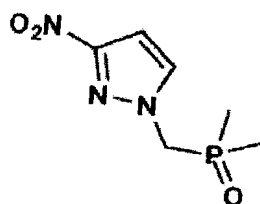


A.



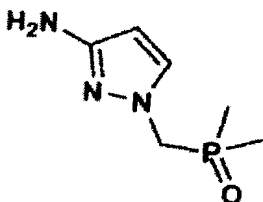
A uma solução a 10°C agitada de cloreto clorometil(metil)fosfínico (2 g, 13,61 mmoles) em Et₂O (10 mL) foi adicionado em gotas MeMgBr (4,54 mL de uma solução 3M em Et₂O, 13,61 mmoles). A reação se tornou nebulosa e feito goma, então foi lentamente aquecida para RT por 1 hora. Voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cuidadosamente extinto com NaHCO₃ aquoso sat. e extraído com CHCl₃ (4x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. Ao óleo transparente resultante foram adicionados hexanos (50 mL); um precipitado branco se formou. O precipitado foi filtrado para coletar o sólido branco (cristalino, agulhas finas) como composto Parte A (360 mg, 21%).

B.



A uma solução agitada de 3-nitro-1H-pirazol (45 mg, 0,398 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados K₂CO₃ (70 mg, 0,506 mmol) e composto Parte A (70 mg, 0,553 mmol). A reação foi agitada a 75°C por 16 horas, então foi esfriada para RT e dividida entre EtOAc e NH₄Cl aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com CHCl₃ (10x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (50 mg, 62% de rendimento) como um sólido branco.

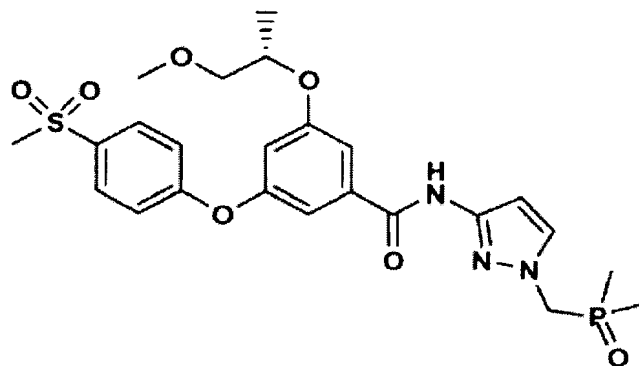
C.



A uma solução agitada de composto Parte B (50 mg, 0,246

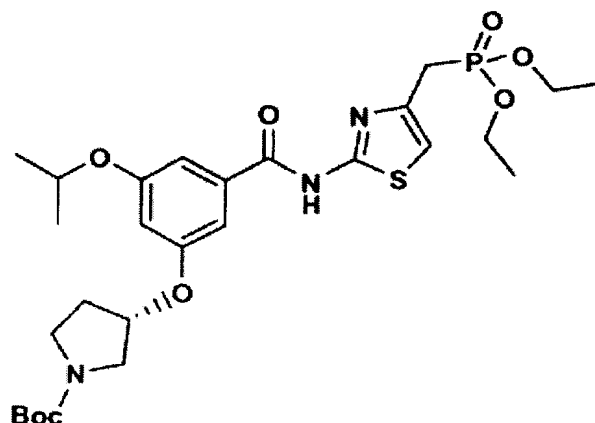
mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado Pd/C (26,2 mg, 0,025 mmol). A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (balão) por 1 hora, então foi filtrada através de Celite® e concentrada *in vacuo* para dar Composto Parte C (35 mg, 82%) como um óleo amarelo claro.

5 D.

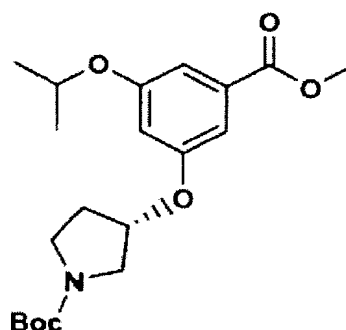


A uma solução agitada de ácido Parte C Exemplo 26 (77 mg, 0,202 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados HOBT (55,0 mg, 0,404 mmol), EDC (77 mg, 0,404 mmol) e Base de Hunig (0,106 mL, 0,606 mmol). A reação foi agitada em RT por 30 minutos, após o que composto Parte C (35 mg, 0,202 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em RT por 20 horas, então foi dividida entre HCl aquoso 1N e CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso sat. e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Luna 5 µm 21,2 x 100 mm; taxa de fluxo = 20 mL/min, 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, mantida até 15 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (59 mg, 55% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 536,3; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

EXEMPLO 109

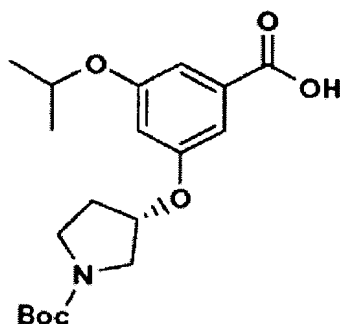


A.

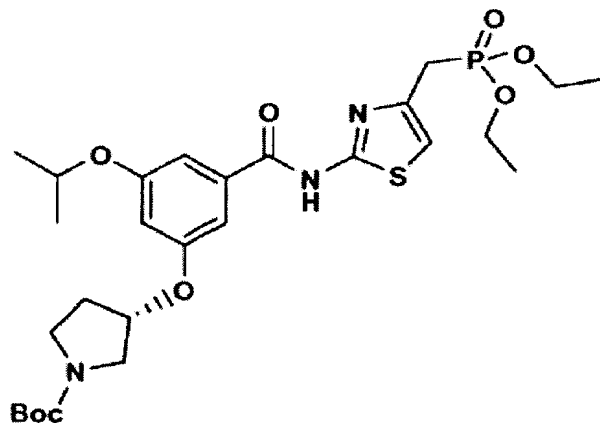


A uma solução de composto Parte A Exemplo 101 (300 mg, 0,427 mmol) e (R) terc-butil-3-hidroxipirrolidino-carboxilato (534 mg, 2,85 mmoles) em tolueno (2 mL) foi adicionada uma suspensão do composto Parte B Exemplo 97 (1,17 g, 2,85 mmoles) em DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂:gradiente contínuo EtOAc 10%/Hex a EtOAc 60%/Hexano) para dar composto Parte A (500 mg, 92%) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 402$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 6 H), 1,39 (d, *J*=7,47 Hz, 9 H), 1,95 - 2,22 (m, 2 H), 3,25 - 3,46 (m, 4 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,61 - 4,73 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,76 (t, *J*=2,42 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H).

B.



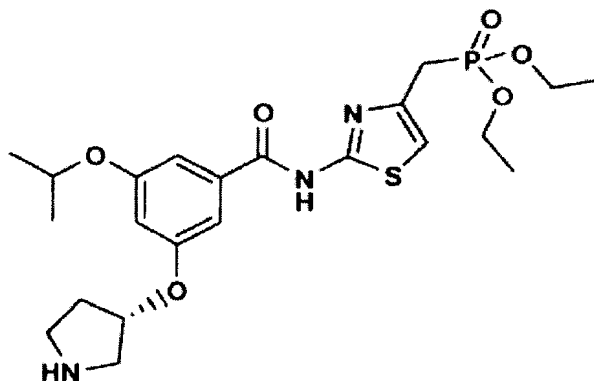
A uma solução a 0°C de composto Parte A (500 mg, 1,318 mmol) em THF/água (1/1, 4 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (270 mg, 6,59 mmoles). A mistura foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com EtOAc e acidificada com HCl aquoso 1N para pH ~4-5. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl aquoso 1N, H₂O, salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para prover composto Parte B 480 mg, 100% de rendimento) como um sólido branco. MS [M - H]⁻ = 364,4, C.



A uma solução de composto Parte B (200 mg, 0,547 mmol) e composto Parte E Exemplo 13 (137 mg, 0,547 mmol) em DCM/DMF (1/1; tamponado com DIEA) foram sucessivamente adicionados HOAT (208 mg, 1,53 mmol), EDCI (210 mg, 1,094 mmol) e DIPEA (665 µL, 3,83 mmoles). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi diluída com DCM. A fase orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de DCM 0%/MeOH a DMC 5%/MeOH) para dar o composto

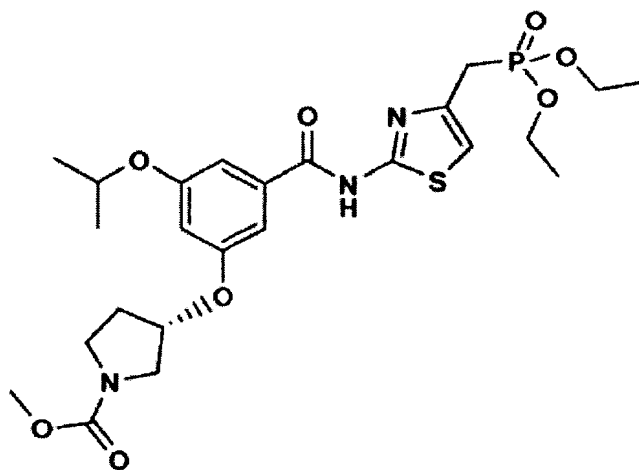
título (160 mg, 49% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 598,3$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J=7,15$ Hz, 6 H), 1,33 (d, $J=6,05$ Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,64 (s, 2 H), 2,02 - 2,24 (m, 2 H), 3,28 (d, $J=21,44$ Hz, 2 H), 3,41 - 3,70 (m, 4 H), 4,01 - 4,16 (m, 4 H), 4,51 - 4,63 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H).

EXEMPLO 110



O composto título (10,4 mg, 71% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir do composto do Exemplo 109 empregando as mesma sequência geral usada para preparar o Exemplo 102. $[M + H]^+ = 498,0$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,24 - 1,29 (m, 6 H), 1,32 (d, $J=6,05$ Hz, 6 H), 2,22 - 2,44 (m, 2 H), 3,26 (d, $J=21,44$ Hz, 2 H), 4,01 - 4,16 (m, 4 H), 4,58 - 4,70 (m, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,93 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

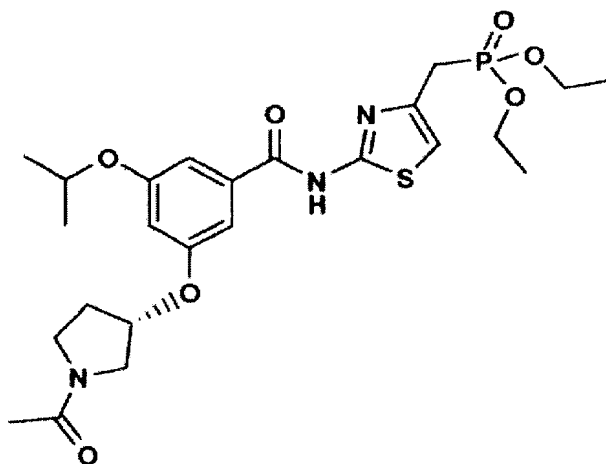
EXEMPLO 111



O composto título (22,5 mg, 68% de rendimento, óleo incolor) foi

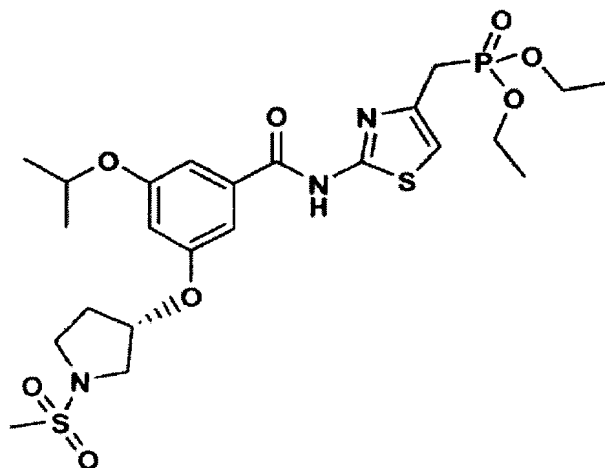
preparado a partir do composto do Exemplo 110 empregando a mesma sequência geral que usada para preparar o Exemplo 103. $[M + H]^+ = 556,3$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 - 1,35 (m, 12 H), 2,13 (s, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 3,35 (d, $J=21,44$ Hz, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, $J=28,04$ Hz, 4 H), 3,70 (d, $J=11,55$ Hz, 4 H), 4,13 - 4,20 (m, 4 H), 4,64 - 4,74 (m, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 6,66 (t, $J=1,92$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 2 H).

EXEMPLO 112



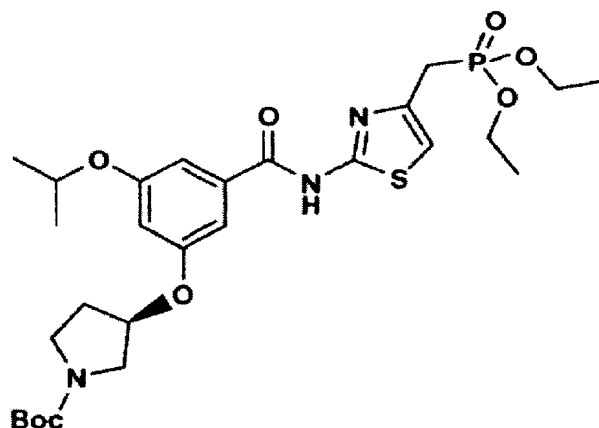
O composto título (24 mg, 74% de rendimento, óleo amarelo claro) foi preparado a partir do composto do Exemplo 110 empregando a mesma sequência geral que a usada para preparar o Exemplo 104. $[M + H]^+ = 540,4$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 - 1,35 (m, 6 H), 1,35 - 1,39 (m, 6 H), 2,09 - 2,20 (m, $J=23,09$ Hz, 3 H), 2,21 - 2,43 (m, 2 H), 3,37 (d, $J=21,44$ Hz, 2 H), 3,55 - 3,92 (m, 4 H), 4,13 - 4,24 (m, 4 H), 4,66 - 4,76 (m, 1 H), 5,19 - 5,30 (m, 1 H), 6,67 - 6,72 (m, 1 H), 7,07 (d, $J=3,85$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H).

EXEMPLO 113



O composto título (28 mg, 43% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir do composto do Exemplo 110 empregando a mesma sequência geral usada para preparar o Exemplo 105. $[M + H]^+ = 576,3$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (t, $J=7,15$ Hz, 6 H), 1,35 (dd, $J=6,05, 1,10$ Hz, 6 H), 2,17 - 2,37 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 3,34 (d, $J=20,89$ Hz, 2 H), 3,42 - 3,52 (m, 1 H), 3,54 - 3,71 (m, 3 H), 4,11 - 4,23 (m, 4 H), 4,65 - 4,77 (m, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 6,64 (t, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,41 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H).

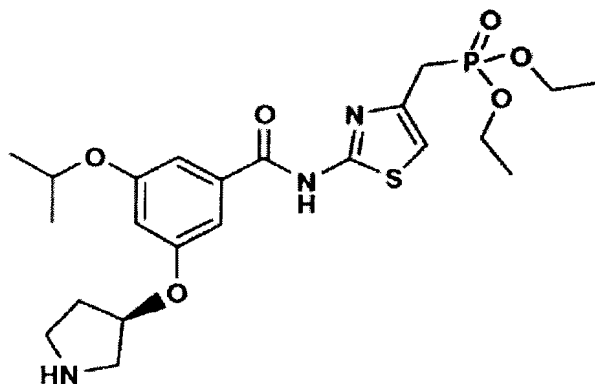
EXEMPLO 114



O composto título (176 mg, 32% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir de (S) terc-butil-3-hidroxipirrolidino-carboxilato empregando a mesma sequência geral que a usada para preparar Exemplo 109. $[M + H]^+ = 598,4$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (t, $J=7,15$ Hz, 6 H), 1,34 (d, $J=5,50$ Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,63 (s, 2 H), 2,00 - 2,27 (m, 2 H), 3,28 (d, $J=20,89$ Hz, 2 H), 3,39 - 3,70 (m, 4 H), 3,99 - 4,18 (m, 4 H), 4,50 - 4,66 (m, 1

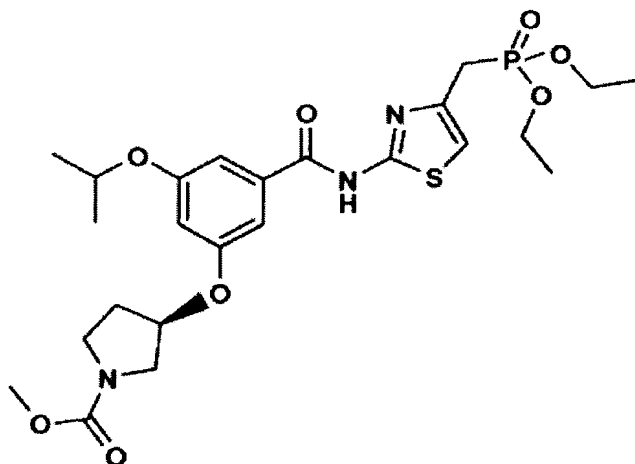
H), 4,91 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,96 - 7,10 (m, 2 H).

EXEMPLO 115



O composto título (13,4 mg, 67% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir do composto do Exemplo 114 empregando a mesma sequência geral que a usada para preparar o Exemplo 110. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,28 (m, 6 H), 1,32 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 2,24 - 2,40 (m, 2 H), 3,24 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,41 - 3,69 (m, 4 H), 3,97 - 4,13 (m, 4 H), 4,56 - 4,69 (m, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 6,64 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=3,85 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H).

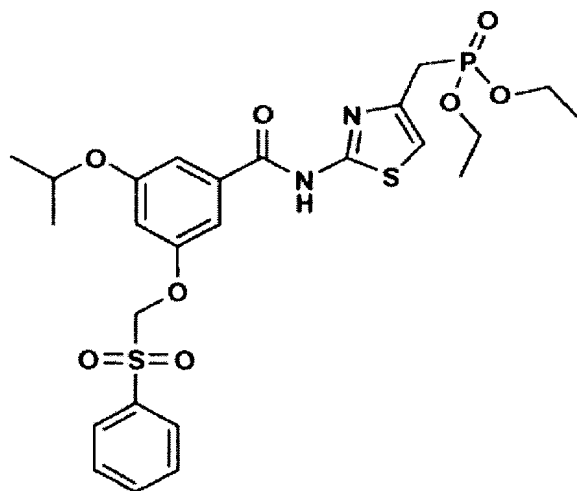
EXEMPLO 116



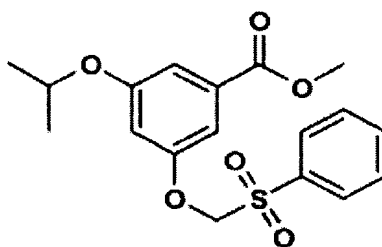
O composto título (32,5 mg, 83% de rendimento, óleo incolor) foi preparado a partir do composto do Exemplo 115 empregando a mesma sequência geral usada para preparar o Exemplo 111. [M + H]⁺ = 554; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29 - 1,32 (m, 6 H), 1,33 (d, J=5,50 Hz, 6 H), 2,05 - 2,28 (m, 2 H), 3,35 (d, J=21,44 Hz, 2 H), 3,45 - 3,74 (m, 7 H), 4,11 - 4,22 (m, 4 H),

ma sequência geral que a usada para preparar o Exemplo 113. $[M + H]^+ = 576,2$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,31 - 1,34 (m, 6 H), 1,36 (d, $J=6,05$ Hz, 6 H), 2,08 - 2,39 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,37 (d, $J=21,44$ Hz, 2 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 - 3,72 (m, 3 H), 4,13 - 4,25 (m, 4 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 7,07 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H).

EXEMPLO 119

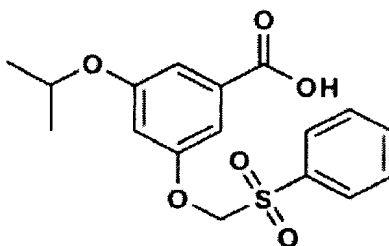


A.

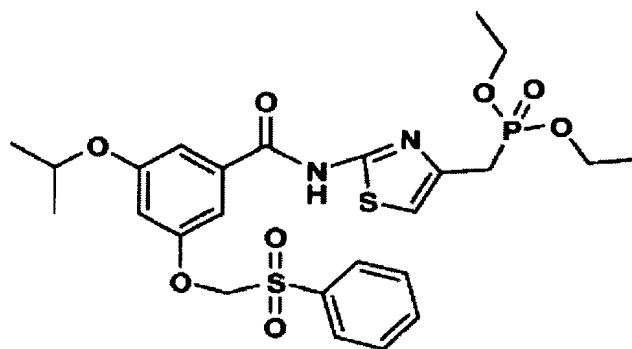


A uma solução a RT de éster Parte A Exemplo 101 (94,7 mg, 0,450 mmol) em MeCN (2,2 mL) sob Ar foi adicionado 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxaciclooctadecano (16 mg, 0,061 mmol), K_2CO_3 (178 mg, 1,288 mmol) e bromometil fenil sulfona (120 mg, 0,510 mmol). A mistura foi aquecida a 70°C por 6 horas, então a 90°C por 4 horas. DMF (1 mL) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 115°C por 24 horas. Após 24 horas, mais bromometil fenil sulfona (90 mg, 0,382 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada a 115°C por 3 dias, então esfriada para RT e agitada em RT por 2 dias. A mistura marrom escuro foi dividida entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado. A

camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, água e salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 , 12 g, eluindo de a partir de 0-10%, então 35% de EtOAc:hexanos, finalmente com fluxo de EtOAc 100%) para dar composto Parte A impuro (70 mg) como um óleo. O resíduo foi purificado mais através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA Luna 5 μ , 75 x 30 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 nL/min; gradiente contínuo de a partir de 40% de A a 100% de B durante 15 minutos + tempo de manutenção de 3 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H_2O : CH_3CN :TFA e B = 90:10:0,1 CH_3CN : H_2O :TFA) para dar composto Parte A (9,2 mg, 5,5%) como um sólido oleoso. B.



A uma solução em RT de composto Parte A (9 mg, 0,025 mmol) em THF (0,2 mL) e MeOH (0,1 mL) sob Ar foi adicionado LiOH aquoso 4N (0,062 mL, 0,247 mmol). A reação foi agitada em RT por 8 horas, então foi armazenada a -20°C por 18 horas. Após aquecer para RT e diluição com EtOAc, voláteis foram removidos *in vacuo* para dar um sólido incolor. O resíduo foi suspenso em água, trazido para pH 1 com HCl aquoso 1N (0,3 mL) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (10,6 mg, >100% de recuperação) como um sólido incolor. C.



A ácido Parte B (8,76 mg, 0,025 mmol) foi adicionada uma solução em RT de amina Parte E Exemplo 13 (21 mg, 0,084 mmol) em CH₂Cl₂ (0,800 mL) sob Ar. À mistura resultante foi adicionado iPr₂NEt (0,030 mL, 0,175 mmol) seguido por adição de HATU (14,2 mg, 0,037 mmol). A solução

5 foi agitada em RT por 18 horas, após o que outra porção de amina Parte E Exemplo 13 (15 mg, 0,06 mmol) foi adicionada, e agitação foi continuada em RT por 18 horas. A reação foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado após agitação por 15 minutos. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquosos aturado e salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*.

10 O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 μ, 21,2 x 100 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 nL/min; gradiente contínuo de a partir de 60% de A a 100% de B durante 15 minutos + tempo de manutenção de 2 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA). Este material

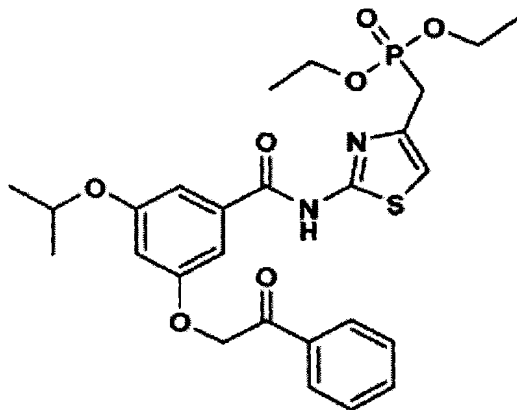
15 foi purificado mais através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 5 microns, 21,2 x 100 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 nL/min; gradiente contínuo de a partir de 35% de A a 100% de B durante 10 minutos + tempo de manutenção de 2 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA). O material foi finalmente

20 purificado passando por um cartucho tratado com MeOH de resina Polymer Lab StratoSpheres TM SPE PL-HCO₃ MP SPE (500 mg), lavando bem com MeOH. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o sólido resultante dissolvido em CH₂Cl₂/MeOH, filtrado e concentrado *in vacuo* para dar o composto título (5 mg, 34%) como um sólido castanho. [M + H]⁺ = 583,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (t, J=6,87 Hz, 6 H), 1,33 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 3,33 (d, J=20,89

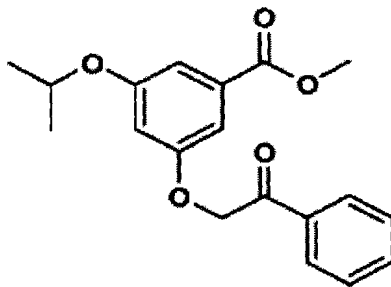
25

Hz, 2 H), 4,07 (td, $J=7,15$, 4,40 Hz, 4 H), 4,55 – 4,58 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,83 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,59 (t, $J=7,70$ Hz, 2 H), 7,69 (t, $J=7,15$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=7,15$ Hz, 2 H).

EXEMPLO 120

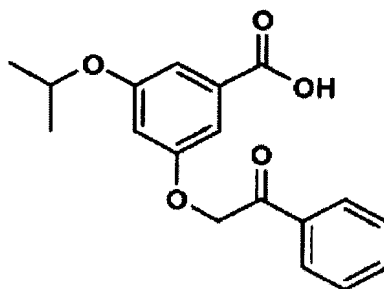


5 A.



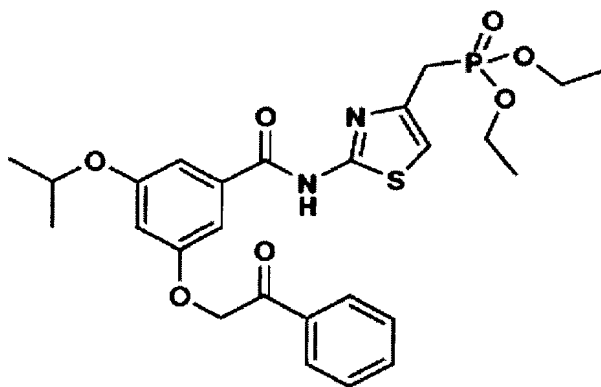
A uma solução a 0°C de composto Parte A Exemplo 101 (183,9 mg, 0,875 mmol) em DMPU (4,5 mL) sob Ar foi adicionado NaH (35,0 mg de uma dispersão a 60% em óleo, 0,875 mmol). À solução resultante foi adicionada 2-bromoacetofenona (174 mg, 0,875 mmol). A reação foi agitada a 0°C por vários minutos e então aquecida para RT e agitada em RT por 1,5 hora. Mais 2-bromoacetofenona (39 mg, 0,19 mmol) foi adicionada, e a reação foi agitada em RT por 1 hora. A reação foi extinta com água e EtOAc foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura (1x), seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂, 12 g, eluindo de a partir de 0-5% de EtOAc/CH₂Cl₂, então com fluxo de EtOAc 90%) para dar composto Parte A (274 mg, 95%) como um óleo amarelo.

B.



A uma solução RT de composto Parte A (101,4 mg, 0,309 mmol) em TF (2,4 mL) sob Ar foi adicionada água (0,6 mL), seguido por LiOH.H₂O (54,7 mg, 1,304 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas e LiOH aquoso (0,2 mL de uma solução a 4M, 0,8 mmol) foi adicionado. Após agitar por 5,5 horas, MeOH (0,5 mL) foi adicionado; agitação foi continuada em RT por 2,5 horas e a reação foi armazenada a -20°C por 18 horas. Após aquecer para RT, a reação foi agitada por mais 4,5 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* para dar uma mistura aquosa laranja, que foi acidificada com HCl aquoso 1N (1,9 mL), então foi dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B bruto (88 mg, 49%) como um óleo amarelo.

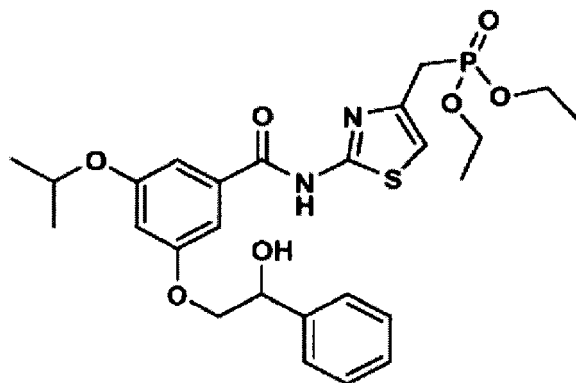
C.



A uma solução RT de ácido Parte B (≤ 88 mg, $\leq 0,280$ mmol) em CH₂Cl₂ (1,4 mL) sob Ar foram sucessivamente adicionados HATU (166 mg, 0,437 mmol), DIPEA (0,34 mL, 1,952 mmol) e uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (162 mg, 0,445 mmol) em CH₂Cl₂ (0,6 mL). A reação foi agitada em RT por 65 horas, então foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquo-

so sat. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC ODS S5 30 x 250 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 25 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 20 minutos + tempo de manutenção de 5 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar composto título (33 mg, 22%) como um sólido amarelo, igual a uma goma. [M + H]⁺ = 545,3; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,28 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,34 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 3,36 (d, J=16,49 Hz, 2 H), 4,04 - 4,14 (m, 4 H), 4,64 - 4,86 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 6,78 - 6,80 (m, 1 H), 6,95 - 6,97 (m, 1 H), 7,18 - 7,21 (m, 2 H), 7,50 - 7,58 (t, J=7,97 Hz 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 8,07 (d, J=7,15 Hz, 2 H).

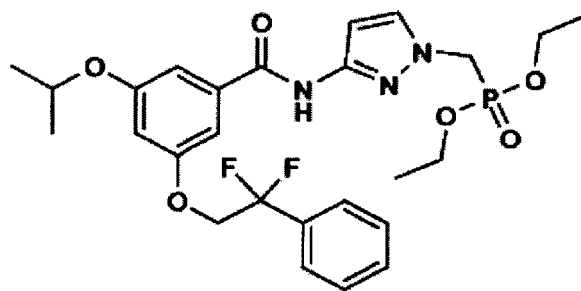
EXEMPLO 121



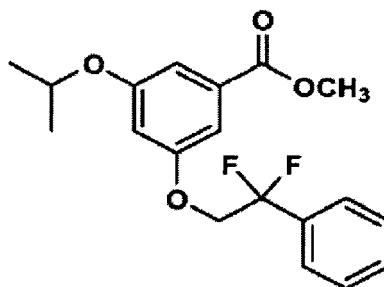
A uma solução a 0°C de cetona do Exemplo 120 (28 mg, 0,051 mmol) em MeOH (1 mL) sob Ar foi adicionado NaBH₄ (10 mg, 0,264 mmol). Após 15 minutos, a reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 4 horas. A mistura foi armazenada a -20°C por 18 horas, então foi tratada com tampão de fosfato aquoso pH 3, deixada aquecer para RT e agitada em RT por 40 minutos. Voláteis foram removidos *in vacuo*, e a mistura aquosa resultante foi purificada entre água, tampão de fosfato e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA Luna 5 μ, 75 x 30 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 nL/min; gradiente contínuo de a partir de 40% de A a 100% de B durante 15

minutos + tempo de manutenção de 3 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar duas frações contendo o composto título desejado. Ambas frações foram passadas por um cartucho tratado com MeOH de resina Polymer Lab StratoSpheres TM SPE PL-HCO₃ MT SPE (500 mg), lavando bem com MeOH. Os filtrados foram concentrados *in vacuo* e os sólidos resultantes foram dissolvidos em CH₂Cl₂/MeOH e concentrados *in vacuo* para dar composto título (17 mg, 60%) como um sólido castanho. [M + H]⁺ = 549,2; [M - H]⁻ = 547,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,28 (t, J=6,87 Hz, 6 H), 1,33 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 3,35 (d, J=20,89 Hz, 2 H), 4,05 - 4,17 (m, 6 H), 4,63 - 4,69 (m, 1 H), 5,02 - 5,07 (m, 1 H), 6,71 - 6,73 (m, 1 H), 6,95 (d, J=3,85 Hz, 1 H), 7,13 - 7,15 (m, 2 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 7,48 (d, J=7,15 Hz, 2 H).

EXEMPLO 122



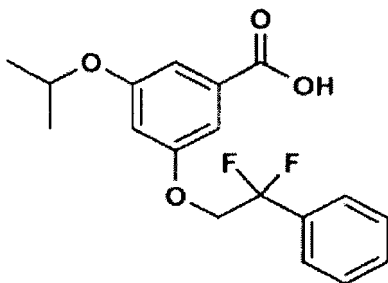
A.



A uma solução em RT de composto Parte A Exemplo 120 (53,7 mg, 0,164 mmol) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) sob Ar foi adicionado trifluoreto de bis-(2-metoxietil)aminoenxofre (0,3 mL, 1,627 mmol). A solução laranja foi agitada em RT sob Ar por 18 horas, então foi diluída com CH₂Cl₂ e adicionada cuidadosamente a uma mistura agitada de gelo e NaHCO₃ aquoso sat. A mistura foi agitada por 1 hora, então foi dividida entre CH₂Cl₂ e NaHCO₃ a-

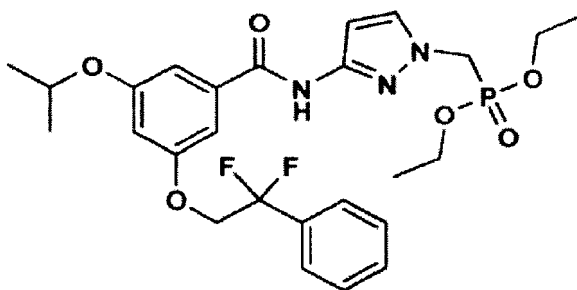
quoso saturado. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar éster Parte A bruto (54,4 mg, 95% recuperado) como um óleo amarelo.

5 B.



A uma solução em RT de éster Parte A (54,4 mg, 0,155 mmol) em THF (0,8 mL) e MeOH (0,4 mL) sob Ar foi adicionado LiOH aquoso 4N (0,35 mL, 1,4 mmol). A reação foi agitada em RT por 6 horas e os voláteis foram removidos *in vacuo*. A mistura aquosa laranja foi acidificada com HCl aquoso 1N (1,5 mL). A mistura resultante foi dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B (46,7 mg, 89% recuperados) como um sólido oleoso amarelo.

C.

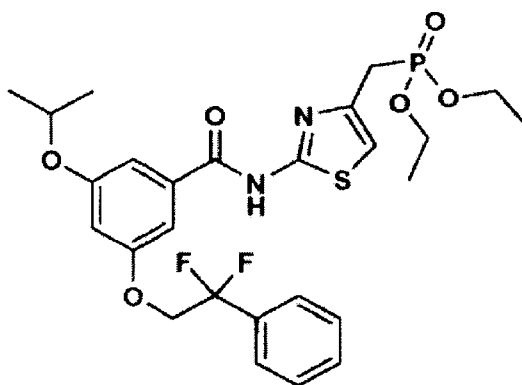


15 A uma solução em RT de composto Parte B (21,2 mg, 0,063 mmol) em CH_2Cl_2 (0,6 mL) sob Ar foram sucessivamente adicionados HATU (34 mg, 0,089 mmol), iPr_2NEt (35 μL , 0,201 mmol) e uma solução de amina Parte A Exemplo 32 (20,6 mg, 0,088 mmol) em CH_2Cl_2 (0,3 mL). A reação foi agitada por 41 horas em RT, então foi diluída com CH_2Cl_2 , NaHCO_3 aquoso saturado e EtOAc, então agitada por 15 minutos e dividida entre EtOAc e

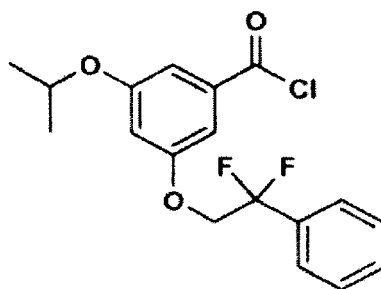
20

NaHCO₃ aquoso. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x) e os extra-
 tos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na₂SO₄) e
 concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa
 (coluna YMC ODS S5 30 x 250 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 25
 5 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 25
 minutos + tempo de manutenção de 7 minutos a 100% de B, onde A =
 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar
 composto título levemente impuro (34,3 mg) como um óleo incolor. O resí-
 duo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex AXIA 5
 10 microns C18 30 x 100 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min;
 gradiente contínuo de a partir de 60% de A a 100% de B durante 10 minutos
 + tempo de manutenção de 5 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de
 H₂O:MeOH:TFA e B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar composto título
 (25 mg, 59%, sal de TFA) como um óleo incolor. [M + H]⁺ = 552,2; [M - H]⁻ =
 15 550,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,32 (d, J=6,05
 Hz, 6 H), 4,04 - 4,14 (m, 4 H), 4,37 - 4,48 (m, 4 H), 4,59 (dt, J=12,09, 6,05
 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,43 - 7,49
 (m, 4 H), 7,55 - 7,61 (m, 2 H), 9,10 (s, 1 H), ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃): δ -
 75,98, -103,82, -103,86,

20 EXEMPLO 123

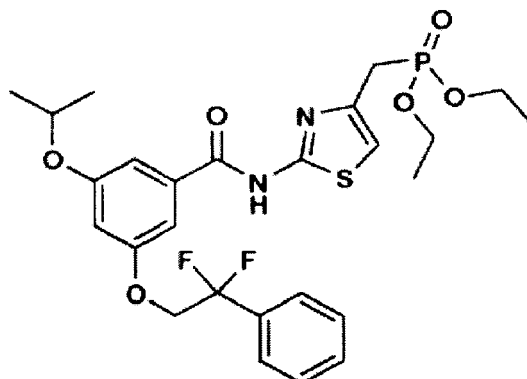


A.



A uma solução a 0°C de ácido Parte B Exemplo 122 (46,7 mg, 0,139 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) sob Ar foram sucessivamente adicionados em gotas cloreto de oxalila (250 µL de uma solução 2M em 2M de CH₂Cl₂; 0,5 mmol) e DMF (15 µL). Após 15 minutos, a reação foi deixada aquecer para RT e a reação amarela foi agitada em RT por 3 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* para dar composto Parte A (68,8 mg, >100% de recuperação) como um sólido oleoso laranja.

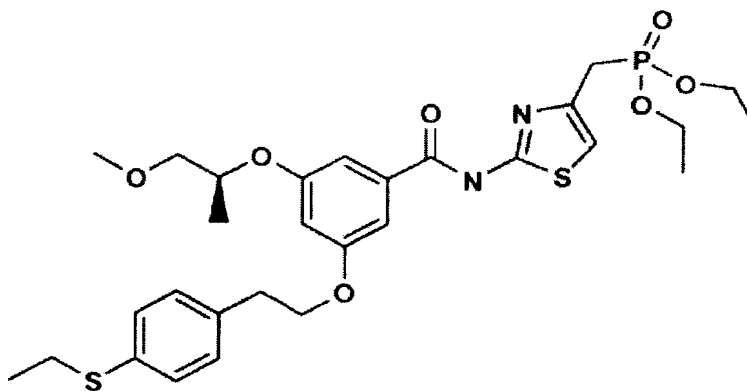
B.



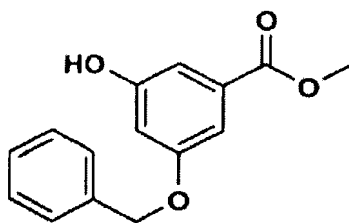
A uma solução a 0°C de amina Parte E Exemplo 13 (36,7 mg, 0,147 mmol) em THF (0,4 mL) sob Ar foram sucessivamente adicionados iPr₂NEt (120 µL, 0,689 mmol), uma solução de composto Parte A (24,7 mg, 0,0695 mmol) em CH₂Cl₂ (0,4 mL) e finalmente DMAP (1,7 mg, 0,014 mmol). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada por 20 horas em RT, então foi diluída com água e combinada com a mistura de reação bruta de um experimento similar usando cloreto ácido Parte A (24,7 mg, 0,0695 mmol) e amina Parte E Exemplo 13 (36,7 mg, 0,147 mmol). As misturas de reação combinadas foram divididas entre NaHCO₃ aquoso diluído e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi inicial-

mente purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC ODS S5 30 x 250 mm, detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 25 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 30 minutos + tempo de manutenção de 7 minutos a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA). O resíduo foi dissolvido em MeOH e passado por um cartucho tratado com MeOH de resina Polymer Lab StratoSpheres TM SPE PL-HCO₃ MP SPE (500 mg), lavando bem como MeOH. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂/MeOH, filtrado e concentrado *in vacuo* para dar o composto título (5,6 mg, 7%) como um sólido igual a uma goma. [M + H]⁺ = 569,3; [M - H]⁻ = 567,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 1,30 (d, J=6,05 Hz, 6 H), 3,28 (d, J=20,89 Hz, 2 H), 3,98 - 4,09 (m, 4 H), 4,36 (t, J=12,37 Hz, 2 H), 4,53 (dt, J=12,09, 6,05 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,77 (d, J=3,30 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 3 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 8,01 (d, J=7,15 Hz, 1 H); ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃): δ -103,73, -103,76, -103,80,

EXEMPLO 124



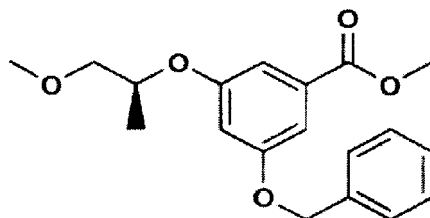
A.



A uma solução de metil-3,5-diidroxi benzoato (10,00 g; 59,5 mmoles) em DMF (60,0 mL) sob Ar foi adicionado K₂CO₃ (12,4 g; 89,7 mmoles), seguido pela adição lenta de brometo de benzila (10,0 mL; 84,2 mmo-

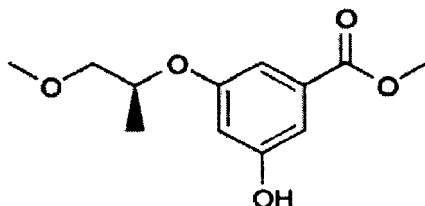
les) durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas, então foi extinta com NH_4Cl aquoso sat. (50 mL) e água (350 mL). A suspensão aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 10-20-30-50% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (4,599 g; 30%) como um pó esbranquiçado.

B.



A uma solução a 0°C de composto Parte A (3,130 g; 12,12 mmoles) em THF (52,7 mL) foram adicionados (R)-1-metoxipropan-2-ol (1,64 g; 18,18 mmoles) e Ph_3P (4,77 g; 18,18 mmoles), seguido pela adição lenta de DIAD (3,53 mL, 18,18 mmoles) através de bomba de seringa. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 5-10-30-50% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (2,892 g; 53%) como um óleo incolor, transparente.

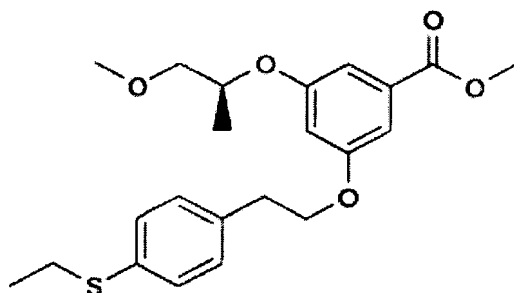
C.



Um frasco contendo composto Parte B (2,892 g; 8,75 mmoles) em MeOH (109 mL) foi evacuado e recebeu fluxo de Ar. Pd/C 10% (0,931 g;

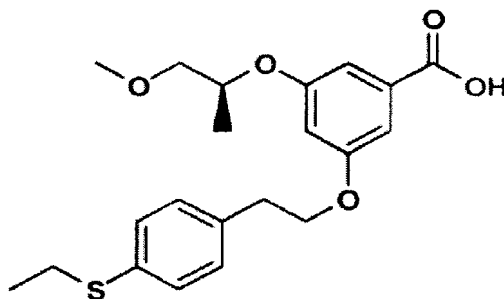
0,875 mmol) foi adicionado seguido por evacuação do frasco e novo enchimento com H_2 (g; 1 atmosfera). A reação foi agitada por 2 dias sob H_2 . A mistura de reação foi filtrada e o catalisador foi lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para dar composto Parte C (2,075 g; 83%) como um óleo incolor, transparente.

D.



A uma solução a $0^\circ C$ de composto Parte C (0,125 g, 0,519 mmol) em THF (2,60 mL) foram adicionados 2-(4-(etiltio)fenil)etanol (0,208 g; 1,142 mmol) e Ph_3P (0,299 g; 1,142 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,222 mL; 1,142 mmol). A mistura de reação foi agitada a $25^\circ C$ por 16 horas sob Ar. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 5-10-20-30-50% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte D (0,121 g; 49%) como um óleo amarelo, transparente.

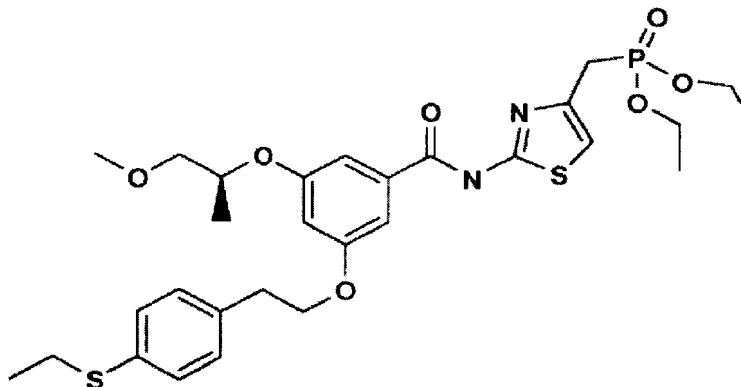
E.



A uma solução de composto Parte D (0,1208 g; 0,299 mmol) em THF (2,47 mL) e água (0,25 mL) foi adicionado $LiOH \cdot H_2O$ (0,014 g, 0,597

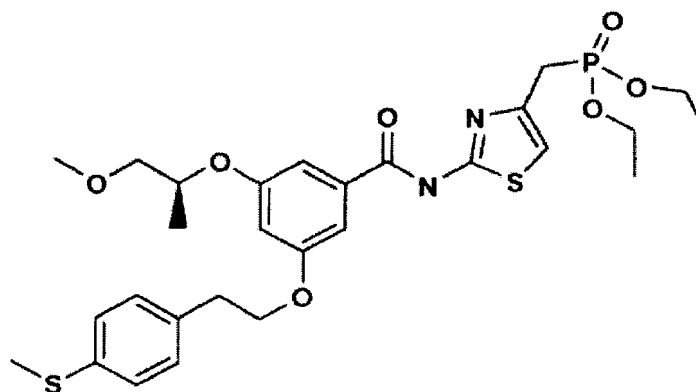
mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH.H₂O foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH < 2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte E (0,1082 g; 76%) como um óleo incolor, transparente.

F.

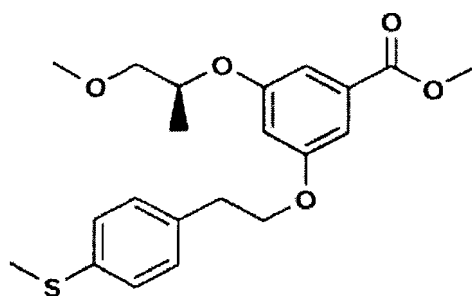


A uma solução de composto Parte E (0,160 g; 0,411 mmol) em DMF (2,05 mL) foram adicionado HOAT (0,064 g; 0,47 mmol), composto Parte E Exemplo 13 (0,123 g; 0,493 mmol) e DIPEA (0,08 mL; 0,47 mmol) e, por fim, EDCI (0,091; 0,47 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso sat., NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5 u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 25 a 100% de solvente durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (80,4 mg; 31%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 623,2,

EXEMPLO 125

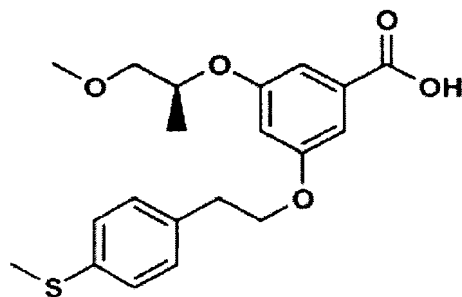


A.



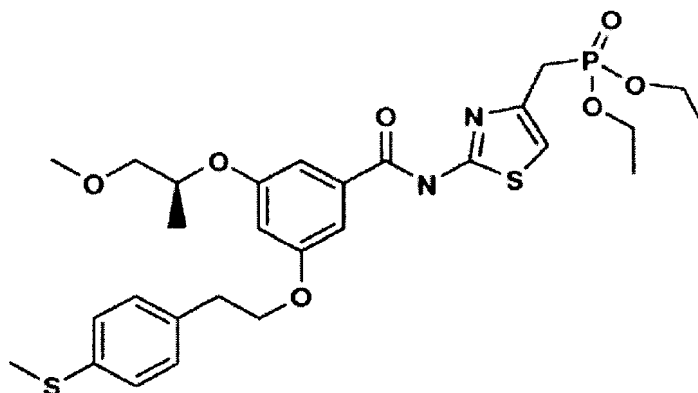
A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,125 g; 0,519 mmol) em THF (2,60 mL) foram adicionados 2-(4-metiltio)fenil)etanol (0,208 g; 1,142 mmol) e Ph₃P (0,299 g; 1,142 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,222 mL; 1,142 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapa de a partir de 5-10-20-30-50% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,121 g; 49%) como um óleo amarelo, transparente.

B.



A uma solução de composto Parte A (0,1208 g; 0,299 mmol) em THF (2,47 mL) e água (0,25 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,014 g; 0,597 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH < 2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,1082 g; 76%) como um óleo incolor, transparente.

C.

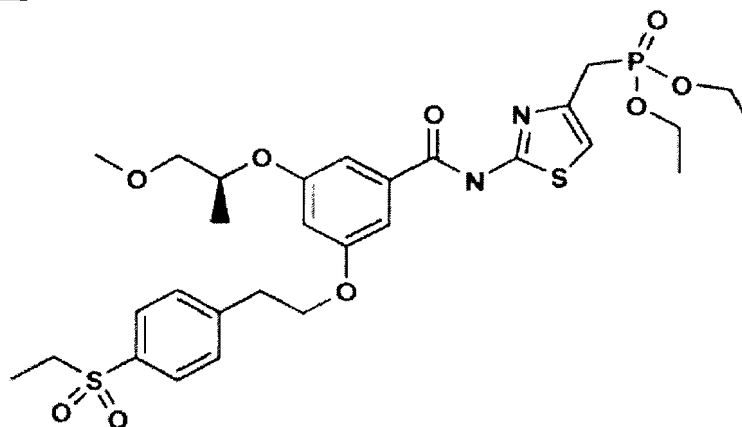


A uma solução do composto Parte E Exemplo 13 (0,13 g; 0,51 mmol) em DMF (2,13 mL) foram adicionados HOAT (0,067 g; 0,49 mmol), composto Parte B (0,16 g; 0,43 mmol), DIPEA (0,63 mL; 0,49 mmol) e, por fim, EDCI (0,094 g; 0,49 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in*

vacuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o

5 composto título (47,0 mg; 17%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 609,1,

EXEMPLO 126



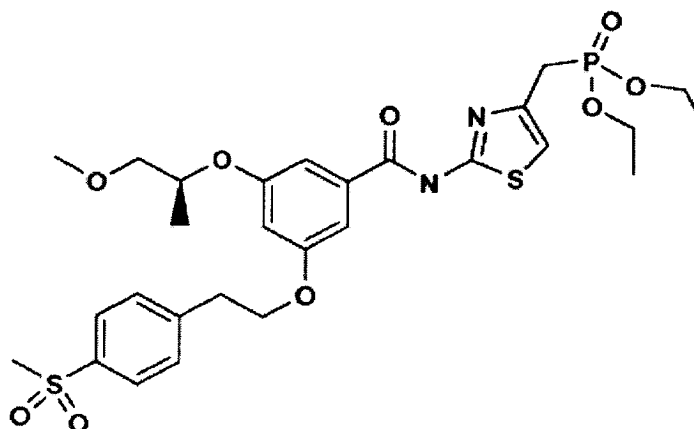
Ao composto Parte F Exemplo 124 (0,04 g; 0,07 mmol) em i-PrOH (1,46 mL) e água (0,73 mL) foi adicionada oxona (0,09 g; 0,15 mmol).

10 A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi filtrada e extraída com EtOAc. O filtrado foi dividido entre água e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B =

15 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (48,0 mg; 55%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 655,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,16 - 1,29 (m, 12 H), 2,98 - 3,08 (m, J=7,33, 7,33, 7,33 Hz, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, J=6,32, 6,32 Hz, 2 H), 3,22 (s, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,41 - 3,54 (m, 2 H),

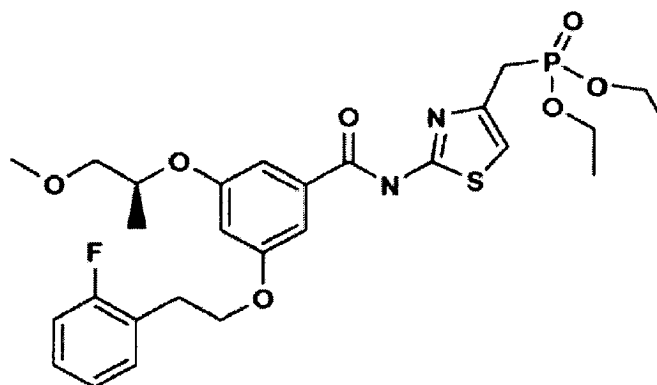
20 4,01 - 4,13 (m, 4 H), 4,24 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 4,61 - 4,70 (m, J=10,17, 6,32 Hz, 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1 H), 6,93 - 6,97 (m, J=3,30 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=17,59 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,25 Hz, 2 H).

EXEMPLO 127

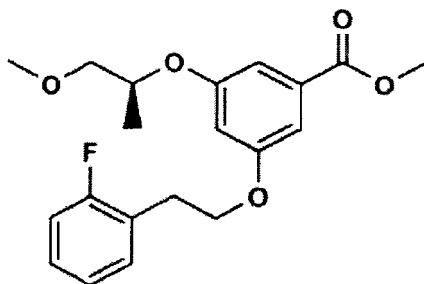


A composto Parte C Exemplo 125 (0,04 g; 0,07 mmol) em iPrOH (1,46 mL) e água (0,73 mL) foi adicionada oxona (0,09 g; 0,15 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi filtrada e enxaguada com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (14,2 mg; 33%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 641,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,30 (m, J=7,42, 7,42 Hz, 9 H), 2,97 (s, 3 H), 3,12 (t, J=6,05 Hz, 2 H), 3,26 (s, 1 H), 3,29 - 3,36 (m, 4 H), 3,41 - 3,55 (m, 2 H), 4,03 - 4,16 (m, 4 H), 4,25 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=16,49 Hz, 2 H), 7,43 (d, J=8,25 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

15 EXEMPLO 128

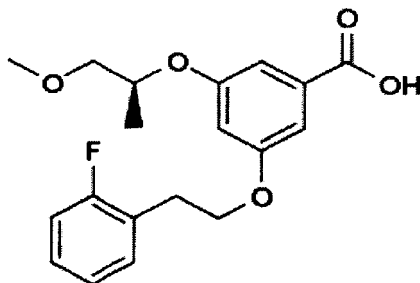


A.



A composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) foi adicionado 2-(2-fluorfenil)etanol (0,24 g; 1,67 mmol em tolueno; 2,08 mmol), seguido por uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (0,68 g; 1,67 mmol) em CH_2Cl_2 (7,6 mL). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapa de 10-20-30% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,146 g; 90%).

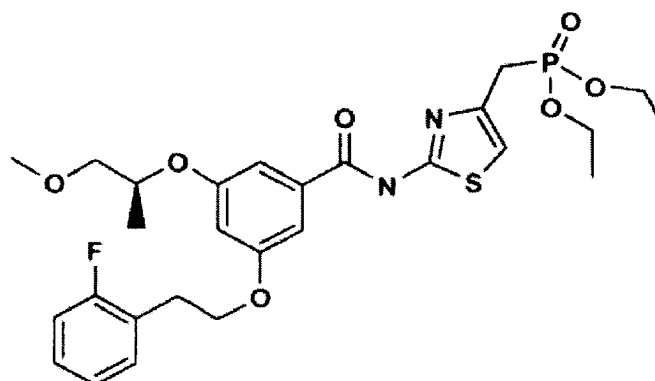
10 B.



A uma solução de composto Parte A (0,100 g; 0,27 mmol) em THF (2,23 mL) e água (0,22 mL) foi adicionado $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,013 g; 0,54 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,107 g; 100%).

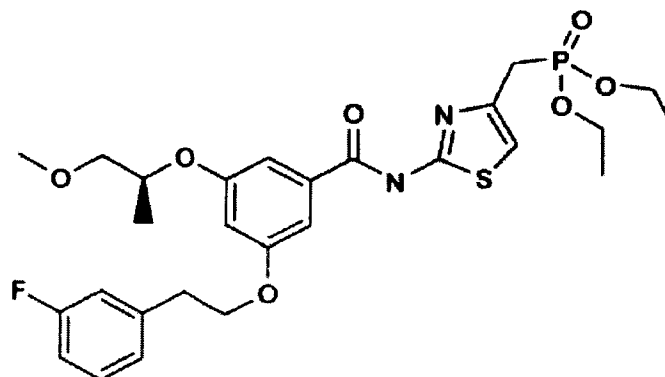
20 100%).

C.

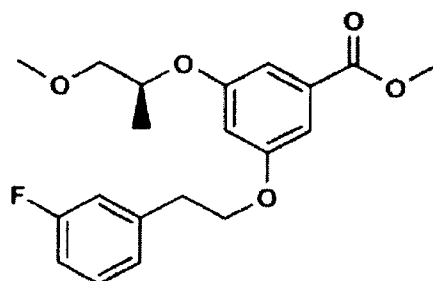


A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,073 g; 0,29 mmol) em DMF (1,21 mL) foram adicionados HOAT (0,038 g; 0,278 mmol), composto Parte B (0,084 g; 0,242 mmol) e DIPEA (0,049 mL; 0,278 mmol) e, por fim, EDCI (0,053 g; 0,278 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5µm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (69,7 mg; 49%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 581,5; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 - 1,26 (m, 9 H), 3,06 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 3,21 (s, 1 H), 3,26 (s, 1 H), 3,31 - 3,35 (m, 3 H), 3,41 - 3,53 (m, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 4,18 (t, J=6,60 Hz, 2 H), 4,61 - 4,71 (m, 1 H), 6,63 - 6,70 (m, 1 H), 6,84 - 7,06 (m, 3 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, J=12,64 Hz, 3 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H).

EXEMPLO 129

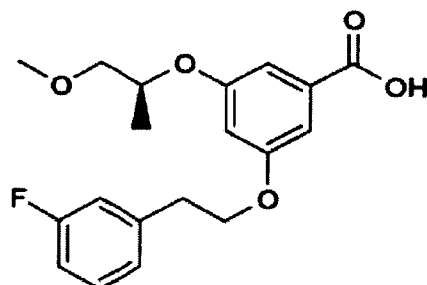


A.



A composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) foi adicionado 2-(fluorfenil)etanol (0,24 g; 1,67 mmol em tolueno (2,08 mL) seguido por uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (0,68 g; 1,67 mmol) em CH₂Cl₂ (7,6 mL). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (Mg-SO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapa de a partir de 10-20-30% de solvente B, onde o solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,146 g; 90%).

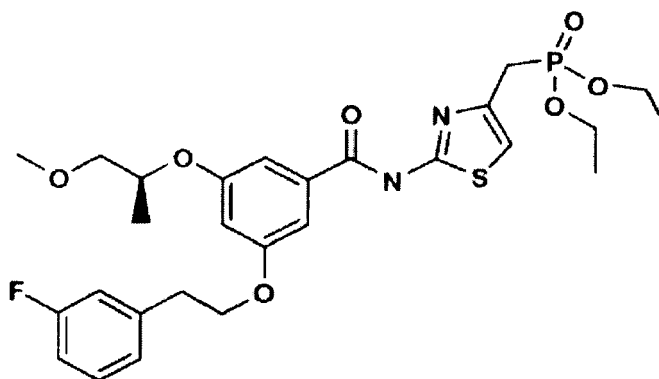
B.



A uma solução de composto Parte A (0,100 g; 0,27 mmol) em

THF (2,23 mL) e água (0,22 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,013 g; 0,54 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH.H₂O foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,107 g; 100%).

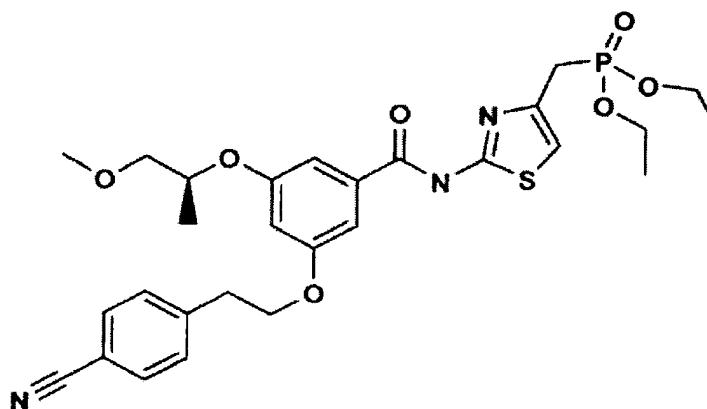
10 C.



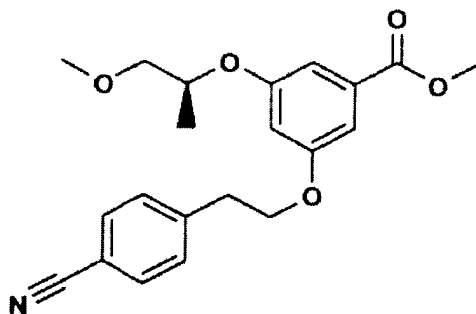
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,092 g; 0,37 mmol) em DMF (1,54 mL) foram adicionados HOAT (0,038 g; 0,35 mmol), composto Parte B (0,107 g; 0,308 mmol), DIPEA (0,062 mL; 0,35 mmol) e, por fim, EDCI (0,068 g; 0,35 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5µm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (78,5 mg; 44%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 581,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 - 1,28 (m, 9 H), 3,01 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 3,24 (s, 1 H), 3,26 - 3,36 (m, 4 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 4,00 - 4,14 (m, 4 H), 4,19 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 4,62 - 4,73 (m, 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1 H),

6,79 - 6,88 (m, $J=8,52$, 8,52 Hz, 1 H), 6,88 - 7,02 (m, 3 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H).

EXEMPLO 130

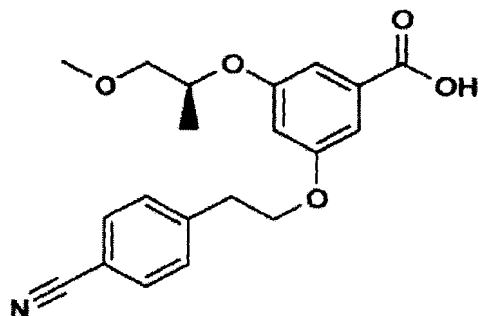


A.



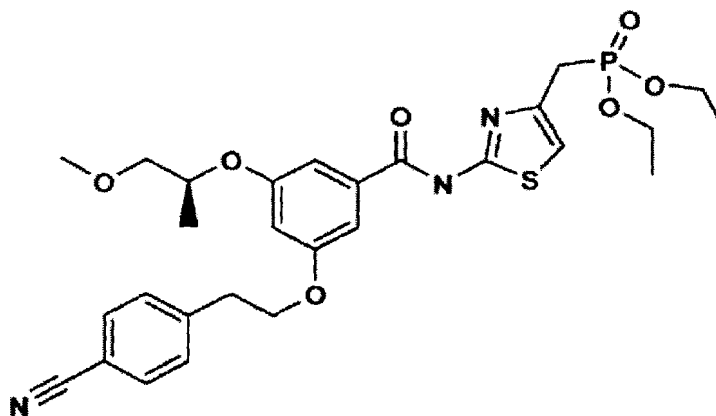
- 5 A composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) foi adicionada 4-(2-hidroxietil)benzonitrila (0,09 g; 0,062 mmol) em toluene (2,08 mL) seguido por uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (0,26 g; 0,62 mmol) em CH_2Cl_2 (7,14 mL). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extra-
- 10 tos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 5-10-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,100 g; 63%).

15 B.



A uma solução de composto Parte A (0,15 g; 0,40 mmol) em THF (3,27 mL) e água (0,33 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,019 g; 0,79 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH<2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,140 g; 85%).

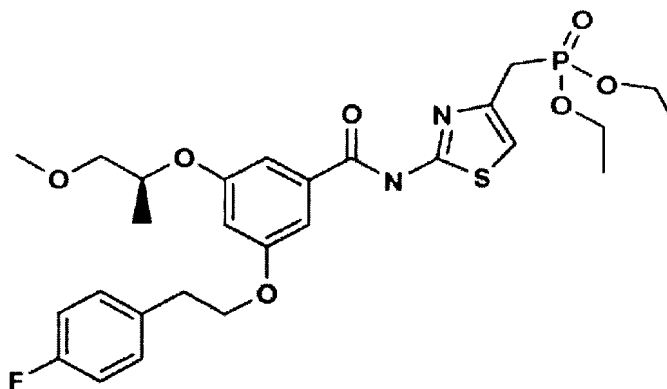
C.



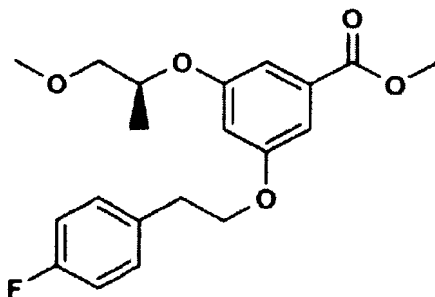
A uma solução do composto Parte E Exemplo 13 (0,114 g; 0,454 mmol) em DMF (1,89 mL) foram adicionados HOAT (0,059 g; 0,44 mmol), composto Parte B (0,134 g; 0,378 mmol), DIPEA (0,076 mL; 0,35 mmol) e, por fim, EDCI (0,083 g; 0,435 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 26 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso satu-

rado, NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (86,5 mg; 39%) como um sólido branco, transparente, pegajoso. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 588,1$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,18 - 1,27 (m, 9 H), 3,07 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 3,25 (s, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 4 H), 4,19 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H), 4,55 - 4,66 (m, $J=3,85$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,84 - 6,90 (m, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, $J=3,85$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,33 (d, $J=8,25$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J=8,25$ Hz, 2 H).

EXEMPLO 131



A.

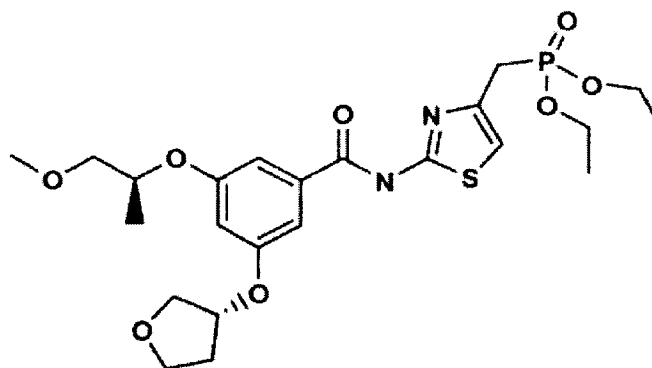


15 A compost Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) foram adicionadas uma solução de 2-(4-fluorfenil)etanol (0,58 g; 4,16 mmoles) em tolueno (2,18 mL) e uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (1,71 g; 4,16 mmoles) em CH_2Cl_2 (7,60 mL). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C , então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os

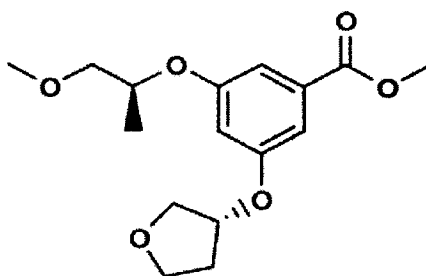
mmol) em DMF (1,76 mL) foram adicionados HOAT (0,055 g; 0,404 mmol), composto Parte B (0,122 g; 0,351 mmol), DIPEA (0,071 mL; 0,404 mmol) e, por fim, EDCI (0,077 g; 0,404 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 26 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x).

- 5 Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de
- 10 H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (80,0 mg; 39%) como um óleo amarelo pálido, transparente. [M + H]⁺ = 581,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,33 (m, 9 H), 3,06 (t, 2 H), 3,25 (s, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 4,00 - 4,15 (m, 4 H), 4,19 (t, 2 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 1 H), 6,88 - 6,94
- 15 (m, 1 H), 6,99 (t, 2 H), 7,13 - 7,27 (m, 4 H), 11,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 132



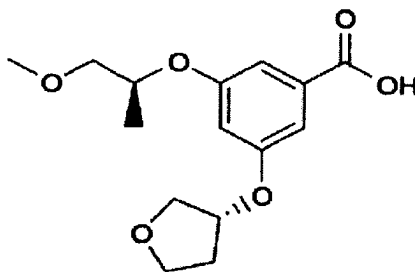
A.



A uma solução fria (°0 C) do composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) em THF (2,08 mL) foram adicionados (S)-(+)-3-

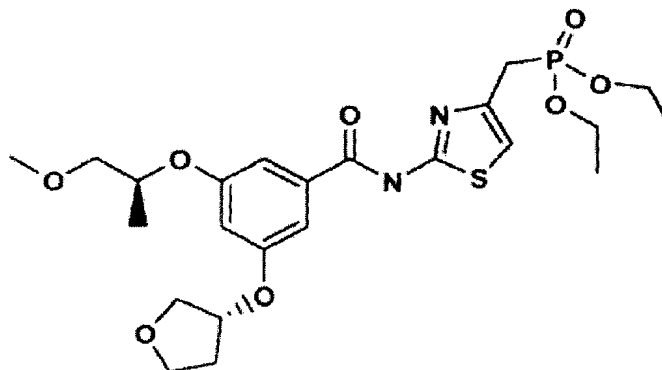
Hidroxitetraidrofurano (0,074 mL; 0,916 mmol) e Ph_3P (0,24 g; 0,916 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,178 mL; 0,916 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob atmosfera de Ar. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 10-15-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,105 g; 75%).

10 B.



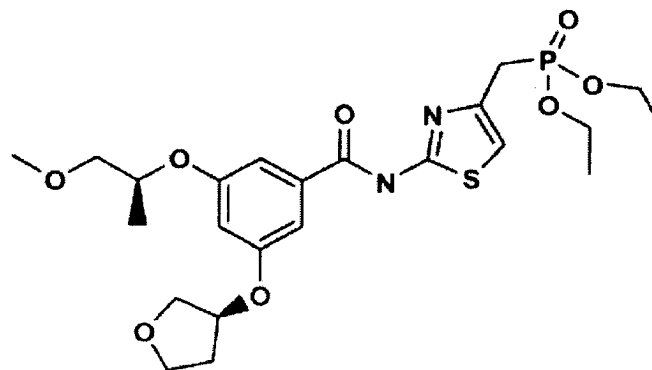
A uma solução de composto Parte A (0,105 g; 0,337 mmol) em THF (2,79 mL) e água (0,279 mL) foi adicionado $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,028 g; 0,674 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi adicionada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para $\text{pH} < 2$. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,0964 g; 97%).

20 C.

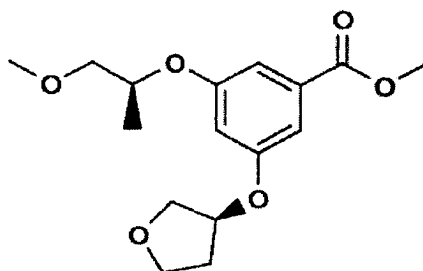


A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,098 g; 0,390 mmol) em DMF (1,63 mL) foram adicionados HOAT (0,051 g; 0,374 mmol), composto Parte B (0,096 g; 0,325 mmol), DIPEA (0,065 mL; 0,374 mmol) e, por fim, EDCI (0,072 g; 0,374 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (84,3 mg; 49%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 529,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,19 - 1,34 (m, 9 H), 2,06 - 2,30 (m, 2 H), 3,25 (s, 1 H), 3,30 (s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,43 - 3,61 (m, 2 H), 3,84 - 4,00 (m, 4 H), 4,00 - 4,13 (m, 4 H), 4,54 - 4,64 (m, 1 H), 4,91 - 5,00 (m, 1 H), 6,62 - 6,70 (m, 1 H), 6,80 - 6,88 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H).

EXEMPLO 133

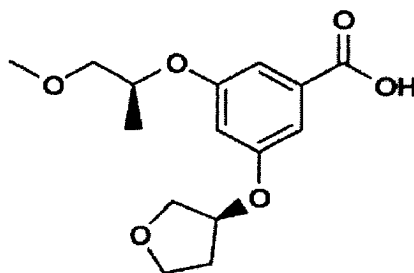


A.



A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol) em THF (2,08 mL) foram adicionados (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano (0,033 mL; 0,416 mmol) e Ph₃P (0,24 g; 0,916 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,178 mL; 0,916 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapas de a partir de 10-15-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,088 g; 62%).

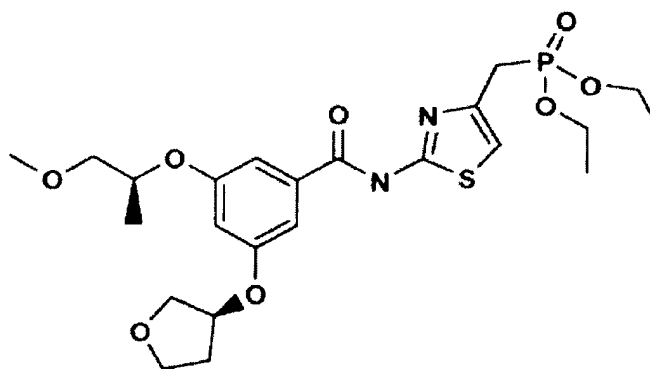
B.



A uma solução de composto Parte A (0,088 g; 0,282 mmol) em

THF (2,33 mL) e água (0,233 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,024 g; 0,565 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,0654 g; 74%).

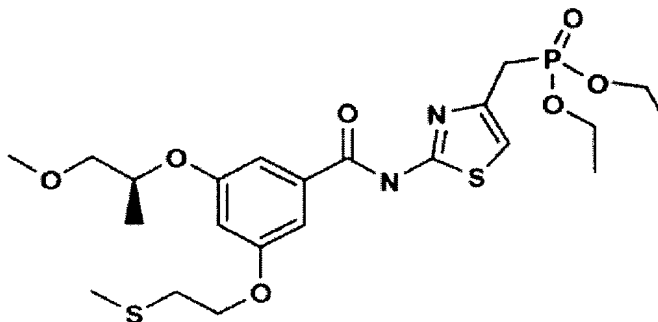
10 C.



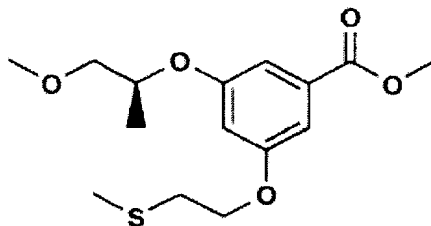
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,066 g; 0,265 mmol) em DMF (1,10 mL) foram adicionados HOAT (0,035 g; 0,254 mmol), composto Parte B (0,065 g; 0,221 mmol), DIPEA (0,044 mL; 0,254 mmol) e, por fim, EDCI (0,049 g; 0,254 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HN₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (50,5 mg; 43%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 529,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,33 (m, 9 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 3,25 (s, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,83 - 3,92 (m, 1 H), 3,93 - 4,01

(m, 2 H), 4,03 - 4,12 (m, 3 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 4,96 - 5,02 (m, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, $J=3,85$ Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H).

EXEMPLO 134

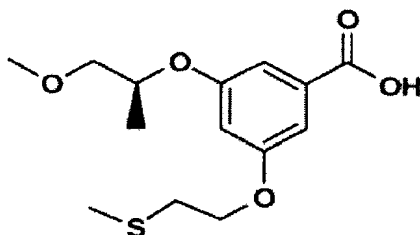


5 A.



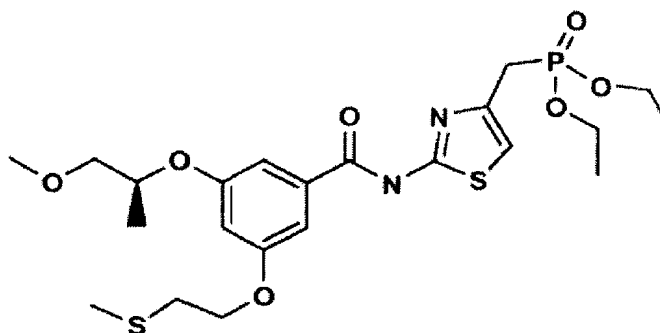
A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,125 g; 0,519 mmol) em THF (2,60 mL) foram adicionados 2-(metiltio)etanol (0,105 mL; 1,14 mmol) e Ph_3P (0,30 g; 1,142 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,222 mL; 1,142 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapa de a partir de 20-30-50-60% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solventes B = EtOAc) para dar composto Parte A (61,8 mg, 38%).

B.



A uma solução de composto Parte A (0,062 g; 0,197 mmol) em THF (1,63 mL) e água (0,163 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,016 g; 0,393 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,052 g; 88%).

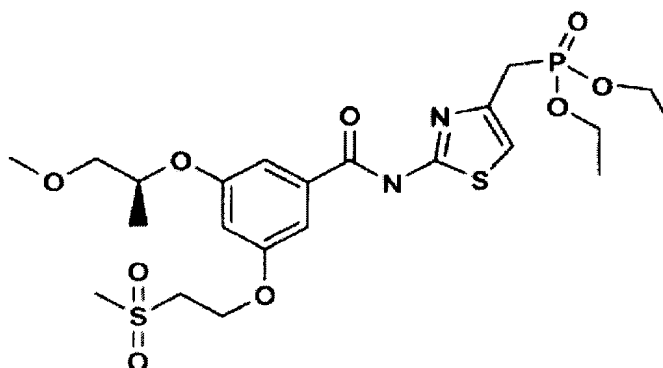
C.



A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,059 g; 0,236 mmol) em DMF (0,98 mL) foram adicionados HOAT (0,031 g; 0,226 mmol), composto Parte B (0,059 g; 0,196 mmol), DIPEA (0,034 mL; 0,196 mmol) e, por fim, EDCI (0,043 g; 0,226 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₃Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100%

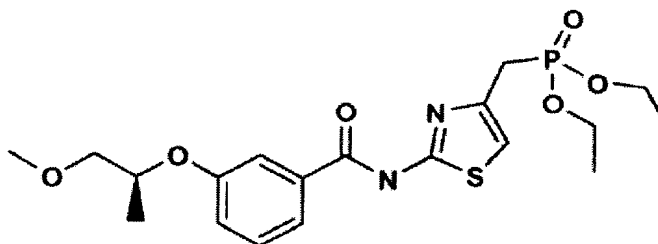
de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (62,3 mg; 60%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 533,4; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,23 - 1,31 (m, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 3,27 (s, 1 H), 3,31 - 3,37 (m, 4 H), 3,44 - 3,56 (m, 2 H), 3,99 - 4,15 (m, 4 H), 4,19 (t, 2 H), 4,65 - 4,77 (m, 1 H), 6,69 - 6,74 (m, 1 H), 6,95 - 7,00 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H).

EXEMPLO 135

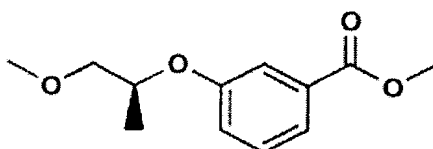


A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 134 (0,040 g; 0,075 mmol) em CH₂Cl₂ (0,75 mL) foi adicionado *m*CPA (0,026 g; 0,15 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 0°C, então foi aquecida para RT. A mistura de reação foi filtrada, extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com CH₂Cl₂ (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (10,6 mg; 25%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 565,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 - 1,34 (m, 9 H), 3,05 (s, 3 H), 3,29 (s, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 3,43 (t, 3 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 4,52 (t, *J*=10,44 Hz, 3 H), 4,69 - 4,79 (m, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H).

EXEMPLO 136

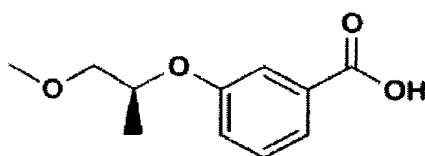


A.



A uma solução fria (0°C) de 2-hidroxi-metilbenzoato (0,20 g; 1,31 mmol) em THF (5,70 mL) foram adicionados (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (0,178 g; 1,97 mmol) e Ph₃P (0,517 g; 1,97 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,398 g; 1,97 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapas de a partir de 10-20-30% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,219 g; 74%).

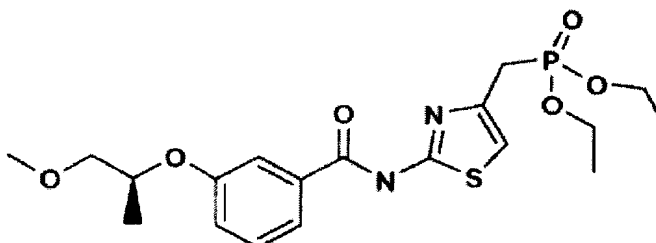
B.



A uma solução de composto Parte A (0,219 g; 0,975 mmol) em THF (3,75 mL) e água (1,19 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,049 g; 1,07 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50°C por 2 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos

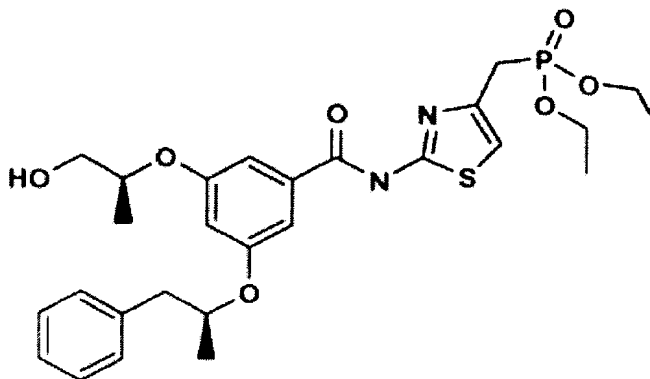
(MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,221 g; 100%).

C.

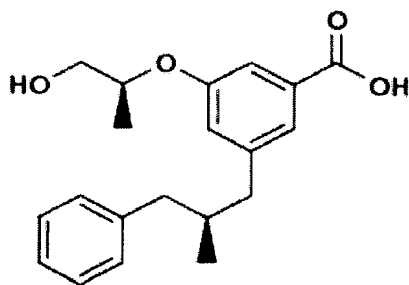


A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,043 g; 0,171 mmol) em DMF (0,55 mL) foram adicionados HOAT (0,022 g; 0,164 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,143 mmol), DIPEA (0,020 mL; 0,164 mmol) e, por fim, EDCI (0,031 g; 0,164 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5µm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (17,3 mg; 27%) como um óleo amarelo pálido, pegajoso. [M + H]⁺ = 443,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22 - 1,30 (m, 9 H), 3,30 (s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,35 (s, 4 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 4,01 - 4,16 (m, 4 H), 4,75 - 4,83 (m, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, J=8,24, 2,20 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,97 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=7,70 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=7,70 Hz, 1 H).

EXEMPLO 137

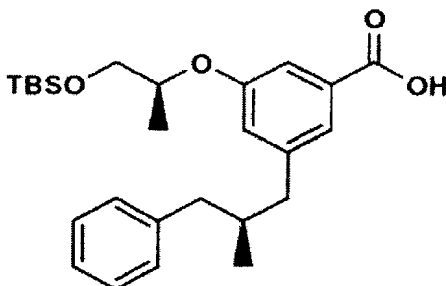


A.



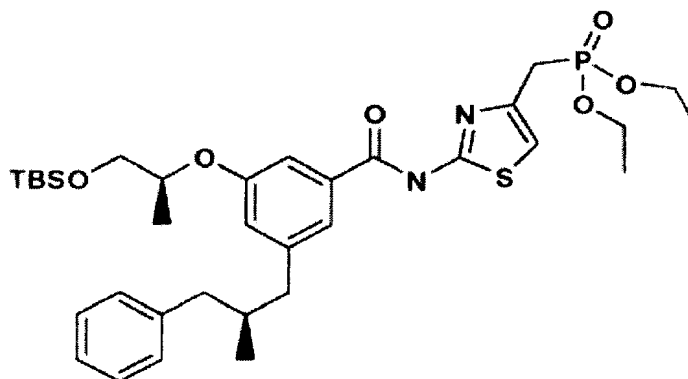
A uma solução de ácido Parte A Exemplo 33 (0,058 g; 0,17 mmol) em Et₂O (1,30 mL) sob Ar foi adicionado TMSI (0,203 g; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas, então foi esfriada para -40°C, cuidadosamente extinta com água e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com EtOAc e HCl aquoso 1N. A camada orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ aquoso 10% (p/v), lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte A (0,056 g; 99%) como um óleo amarelo.

10 B.

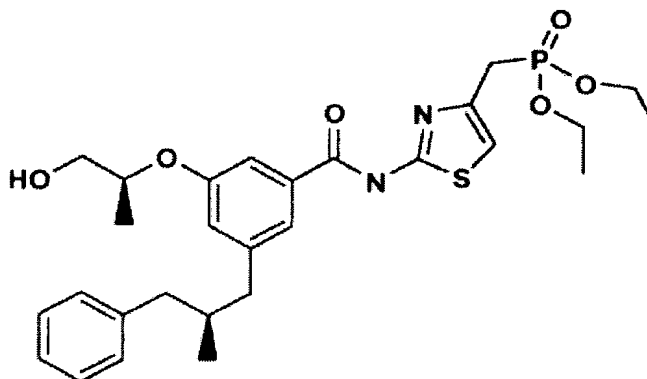


Uma solução de TBSCl (0,076 g; 0,504 mmol) em DMF (0,37 mL) foi adicionada a composto Parte A (0,056 g; 0,17 mmol). Imidazol (0,069

- g; 1,01 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2 horas a 25°C, então foi dividida entre EtOAc e NH₄Cl aquoso saturado. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso saturado e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂: gradiente em etapas de a partir de 20-25-30% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (0,057 g; 76%).
- C.

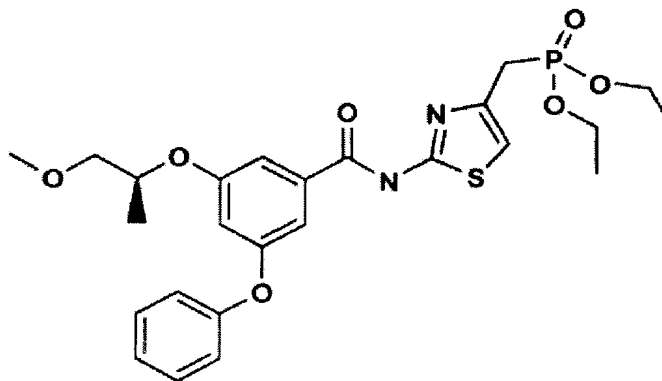


- A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,038 g; 0,152 mmol) em DMF (0,49 mL) foram adicionados HOAT (0,020 g; 0,146 mmol), composto Parte B (0,057 g; 0,127 mmol), DIPEA (0,026 mL; 0,146 mmol) e, por fim, EDCI (0,028 g; 0,146 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C (0,063 g; 74%) como um óleo dourado, transparente.
- D.

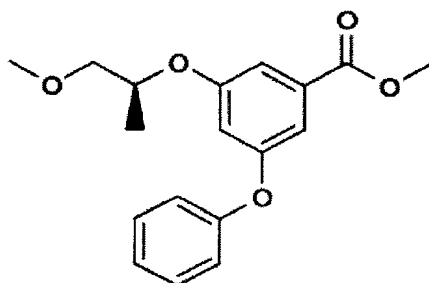


A uma solução a 0°C de composto Parte C (0,063; 0,094 mmol) em THF (0,47 mL) foi adicionado TBAF (0,090 mL de uma solução a 1M; 0,094 mmol). A reação foi agitada por 1 hora a 0°C e um equivalente de adição de TBAF (0,090 mL de uma solução a 1M; 0,094 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por mais 1 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc e salmoura. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5μm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (23,6 mg; 45%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 563,5; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,16 - 1,31 (m, J=11,82, 6,32 Hz, 12 H), 1,98 (s, 1 H), 2,77 - 2,87 (m, J=13,74 Hz, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, J=13,74 Hz, 1 H), 3,27 (s, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,61 - 3,69 (m, 1 H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 4 H), 4,60 - 4,72 (m, 2 H), 6,62 - 6,66 (m, J=2,20, 2,20 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=3,85 Hz, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 5 H), 7,28 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H).

EXEMPLO 138

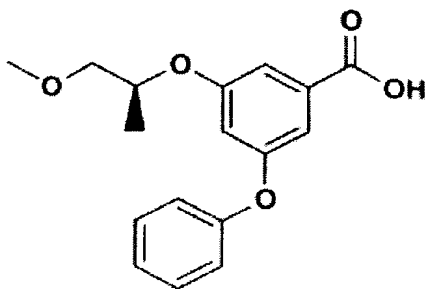


A.



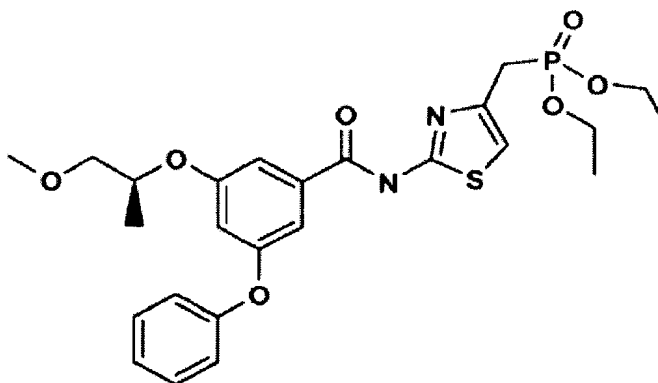
Uma solução de composto Parte C Exemplo 124 (0,100 g; 0,416 mmol), ácido fenilborônico (0,102 g; 0,832 mmol), acetato de cobre (II) (0,151 g; 0,832 mmol), Et₃N (0,211 g; 2,08 mmol) e peneiras moleculares de 4Å recém-ativadas (1,2 g) em CH₂Cl₂ (8,32 mL) foi agitada a 25°C por 16 horas. Mais solvente (8 mL), dois equivalentes de cada um de ácido borônico, acetato de cobre (II) e Et₃N foram adicionados após 2 dias. Após um total de 5 dias, 70% de conversão foram observados. A mistura de reação foi filtrada e lavada com CH₂Cl₂. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl aquoso 1N. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapa de a partir de 10-20-30% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (70,2 mg; 83% de rendimento com base em material de partida recuperado).

B.



A uma solução de composto Parte A (0,070 g; 0,222 mmol) em THF (0,85 mL) e água (0,27 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,010 g; 0,244 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH.H₂O foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por mais 3 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,060 g; 90%).

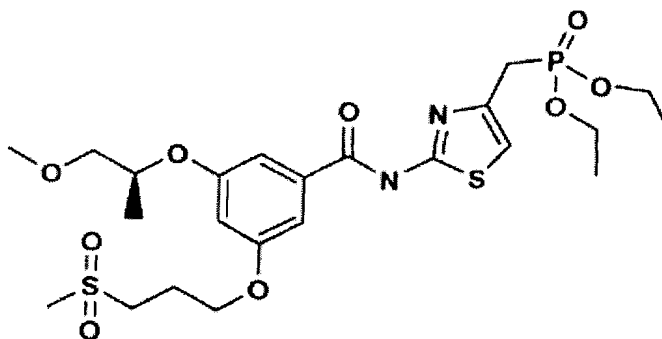
C.



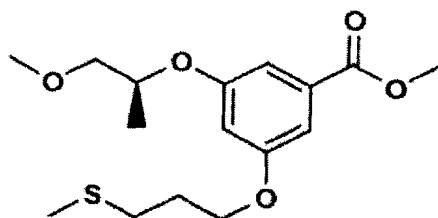
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,030 g; 0,119 mmol) em DMF (0,38 mL) foram adicionados HOAT (0,016 g; 0,114 mmol), composto Parte B (0,03 g; 0,099 mmol), DIPEA (0,020 mL; 0,114 mmol) e, por fim, EDCI (0,022 g; 0,114 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Um equivalente adicional de composto Parte E Exemplo 13 foi adicionado e a mistura de reação agitada a 25°C por mais 16 horas sem nenhuma conversão adicional. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com

EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5µm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (0,010 mg; 20%) como um vidro amarelo, pegajoso. [M + H]⁺ = 535,5; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,31 (m, 9 H), 3,26 (s, 1 H), 3,29 - 3,36 (m, 4 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 4,02 - 4,15 (m, 4 H), 4,73 - 4,87 (m, 1 H), 6,74 - 6,81 (m, 1 H), 6,92 - 7,02 (m, 3 H), 7,09 (t, J=7,42 Hz, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 3 H), 7,48 (s, 1 H).

EXEMPLO 139



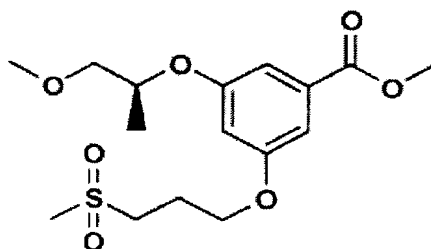
A.



A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,110 g; 0,458 mmol) em THF (2,29 mL) foram adicionados 3-(metiltio)propan-1-ol (0,107 mL, 1,01 mmol) e Ph₃P (0,265 g; 1,01 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,195 mL; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi

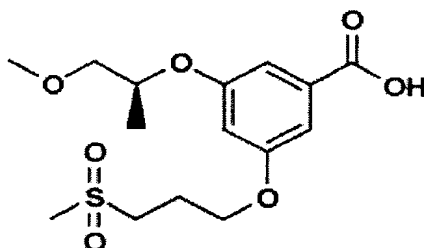
cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 10-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,110 g; 73%).

B.



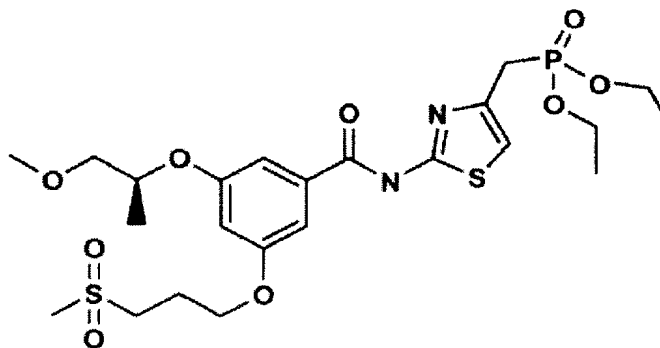
- 5 A uma solução a 0°C de composto Parte A (0,110 g; 0,334 mmol) em CH_2Cl_2 (3,34 mL) foi adicionado *m*CPA (0,115 g; 0,67 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 0°C , então NaHCO_3 aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,161 g; 88%).

C.



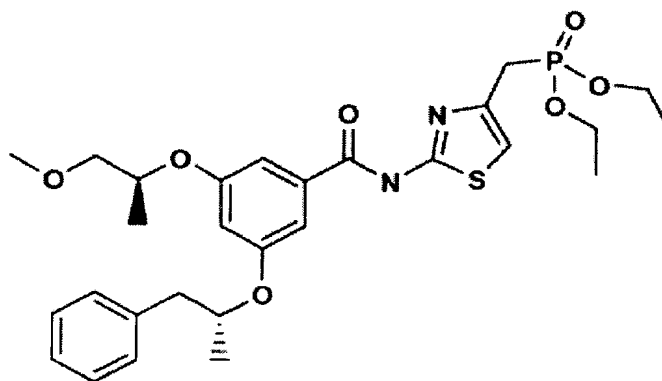
- 15 A uma solução de composto Parte C (0,162 g; 0,450 mmol) em THF (1,73 mL) e água (0,549 mL) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,021 g; 0,495 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para $\text{pH} < 2$. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte C (0,147 g; 94%).

D.

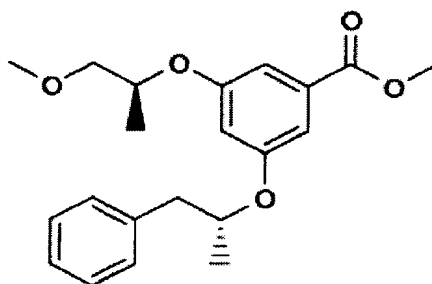


A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,026 g; 0,104 mmol) em DMF (0,33 mL) foram adicionados HOAT (0,014 g; 0,100 mmol), composto Parte C (0,030 g; 0,087 mmol), DIPEA (0,017 mL; 0,100 mmol) e, por fim, EDCI (0,019 g; 0,100 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (8 mg; 16% de rendimento) como um liofilato sólido branco. [M + H]⁺ = 579,4; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14 - 1,28 (m, 9 H), 2,20 - 2,33 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,13 - 3,26 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 3,40 - 3,54 (m, 2 H), 3,92 - 4,05 (m, 4 H), 4,05 - 4,12 (m, J=5,77, 5,77 Hz, 2 H), 4,53 - 4,63 (m, 1 H), 6,61 - 6,65 (m, 1 H), 6,78 - 6,86 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H).

EXEMPLO 140



A.

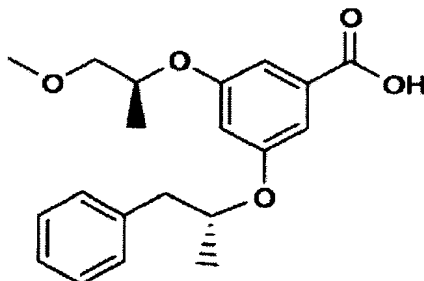


A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,110 g; 0,458 mmol) em THF (2,29 mL) foram adicionados (S)-(+)-1-fenil-2-propanol (0,138 mL; 1,01 mmol) e Ph_3P (0,265 g; 1,01 mmol), seguido pela

5 adição lenta de DIAD (0,195 mL; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi

10 cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 5-10% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,133 g; 81%).

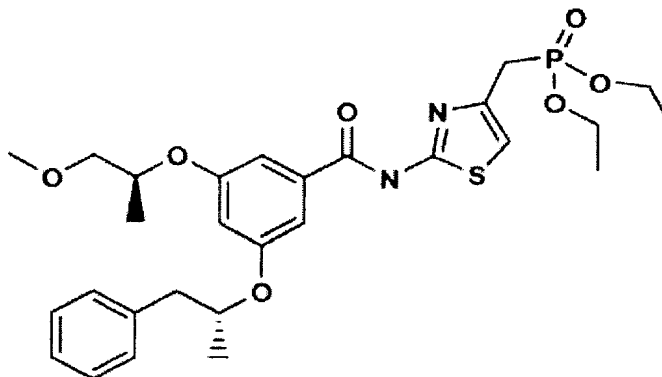
B.



A uma solução de composto Parte A (0,133 g; 0,371 mmol) em

THF (1,43 mL) e água (0,45 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,017 g; 0,408 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo*, e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,123 g; 96%).

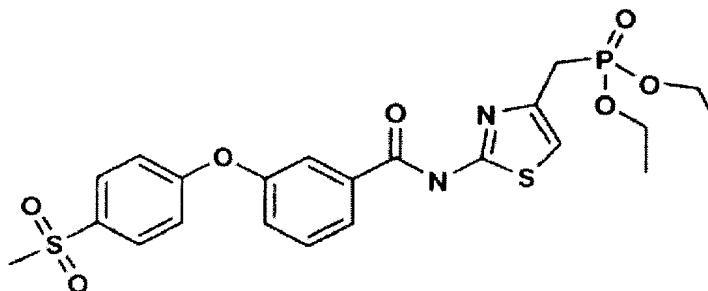
10 C.



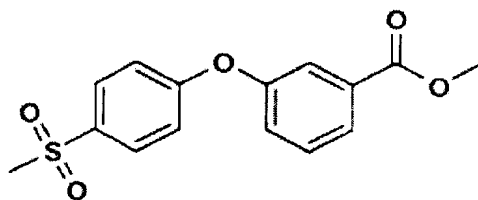
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,026 g; 0,105 mmol) em DMF (34 mL) foram adicionados HOAT (0,014 g; 0,100 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,087 mmol), DIPEA (0,017 mL; 0,100 mmol) e, por fim, EDCI (0,019 g; 0,100 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (16,4 mg; 33%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 577,4; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 - 1,32 (m, 12 H), 2,65 - 2,86 (m, J=13,74 Hz, 1 H), 2,88 - 3,06 (m, 1 H), 3,10 - 3,25 (m, J=20,89 Hz, 2 H), 3,32

(s, 3 H), 3,36 - 3,55 (m, 2 H), 3,85 - 4,05 (m, $J=7,15$ Hz, 4 H), 4,34 - 4,63 (m, 2 H), 6,41 - 6,66 (m, 1 H), 6,67 - 6,81 (m, 1 H), 6,95 - 7,07 (m, 2 H), 7,08 - 7,29 (m, 5 H), 10,44 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H).

EXEMPLO 141

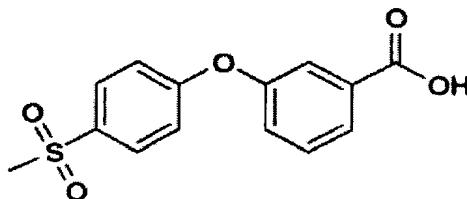


5 A.



A uma solução de 3-hidroxi-metilbenzaoto (0,500 g; 3,29 mmoles) em DMF (8,23 mL) foram adicionados K_2CO_3 (0,908 g; 6,57 mmoles) e fluor-4-(metilsulfonyl)benzeno (0,573 g; 3,29 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 2 dias sob Ar, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre $NaHCO_3$ aquoso saturado e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com HCl aquoso 1N e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 20-30-40% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,583 g; 58%).

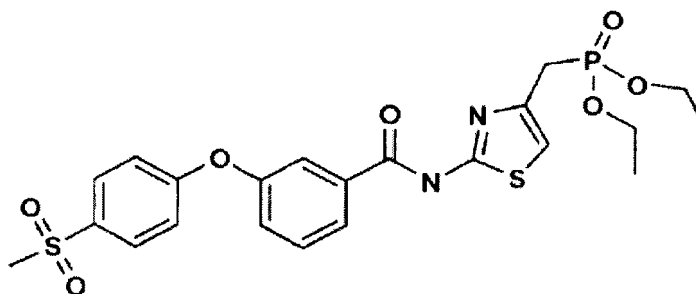
15 B.



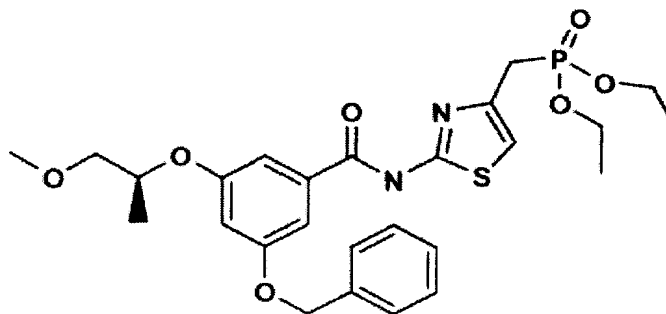
A uma solução de composto Parte A (0,200 g; 0,652 mmol) em THF (2,51 mL) e água (0,80 mL) foi adicionado $LiOH \cdot H_2O$ (0,030 g; 0,718

mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50°C por 2 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,176 g; 92%).

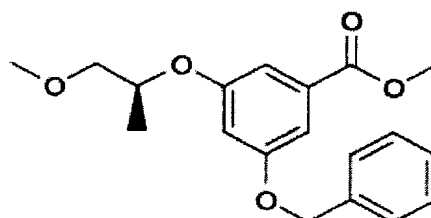
C.



A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,309 g; 0,124 mmol) em DMF (0,40 mL) foram adicionados HOAT (0,016 g; 0,118 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,103 mmol), DIPEA (0,021 mL; 0,118 mmol) e, por fim, EDCI (0,023 g; 0,118 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (14,7 mg; 27%) como um sólido branco, pegajoso. [M + H]⁺ = 525,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 3,21 (s, 1 H), 3,26 (s, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 4 H), 6,85 - 6,92 (m, J=3,30 Hz, 1 H), 7,00 - 7,10 (m, J=8,79 Hz, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, J=7,70 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=7,97 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,92 (d, J=7,70 Hz, 1 H).

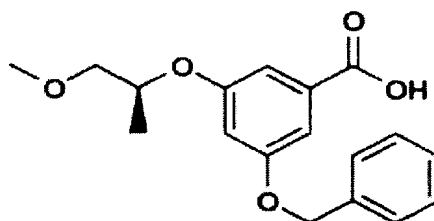
EXEMPLO 142

A.



A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,110 g; 0,458 mmol) em THF (2,29 mL) foram adicionados álcool benzílico (0,109 mL; 1,01 mmol) e Ph₃P (0,265 g; 1,01 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,195 mL; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapa de a partir de 10-15-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,160 g; 100%).

B.

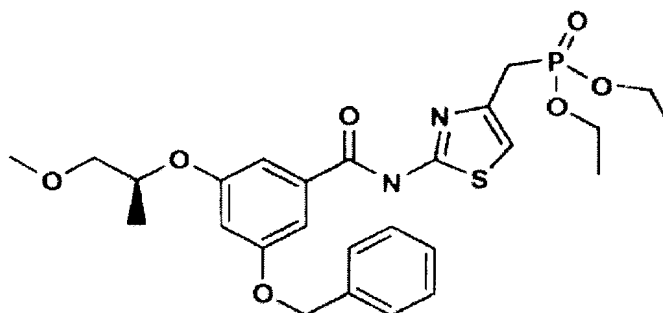


A uma solução de composto Parte A (0,160 g; 0,483 mmol) em THF (1,86 mL) e água (0,59 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,022 g; 0,532 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 2 horas em um frasco ve-

dado então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x).

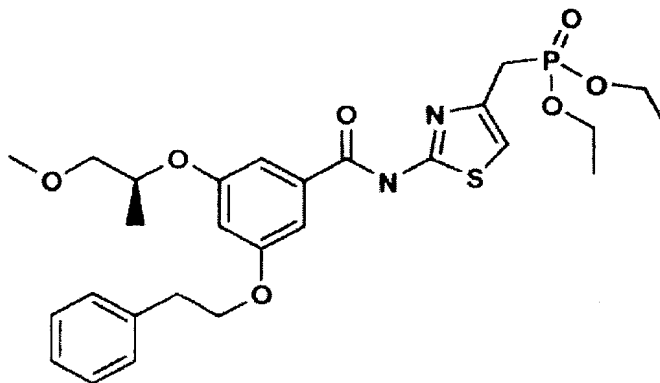
- 5 Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,137 g; 90%).

C.

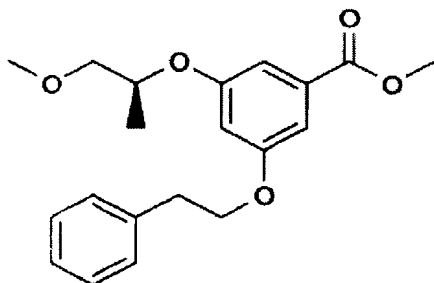


- A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,029 g; 0,114 mmol) em DMF (0,37 mL) foram adicionados HOAT (0,015 g; 0,109 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,095 mmol), DIPEA (0,019 mL; 0,109 mmol) e, por fim, EDCI (0,021 g, 0,109 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (18,6 mg; 36%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 549,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 - 1,29 (m, 9 H), 3,19 (s, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,39 - 3,46 (m, 1 H), 3,46 - 3,53 (m, 1 H), 3,89 - 4,04 (m, 4 H), 4,48 - 4,58 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 6,69 - 6,74 (m, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,23 - 7,38 (m, 5 H).

25 EXEMPLO 143



A.

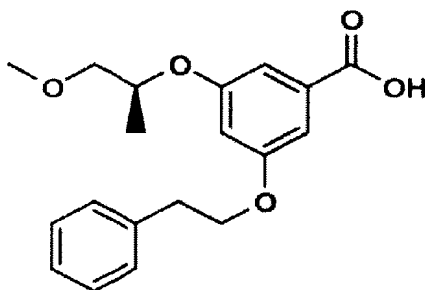


A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,110 g; 0,458 mmol) em THF (2,29 mL) foram adicionados 2-feniletanol (0,121 mL; 1,01 mmol) e Ph₃P (0,265 g; 1,01 mmol), seguido pela adição lenta de

5 DIAD (0,195 mL; 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapas de a partir de 10-15-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A

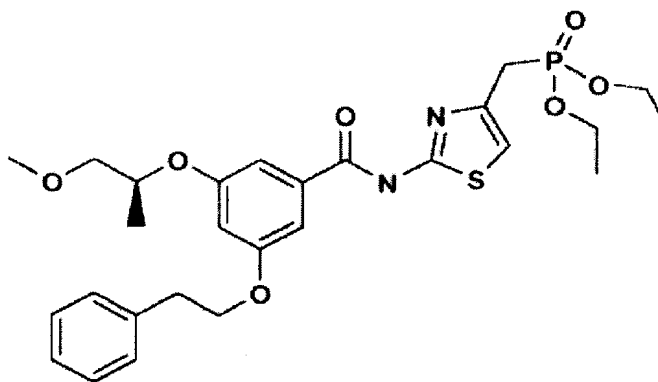
10 (0,127 g; 81%).

B.



A uma solução de composto Parte A (0,127 g; 0,370 mmol) em THF (1,42 mL) e água (0,45 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,017 g; 0,407 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 2 horas em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,112 g; 91%).

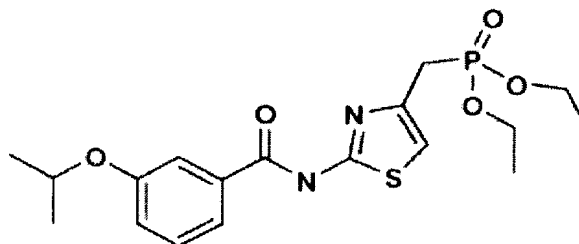
C.



A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,027 g; 0,109 mmol) em DMF (0,35 mL) foram adicionados HOAT (0,014 g; 0,104 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,091 mmol), DIPEA (0,018 mL; 0,104 mmol) e, por fim, EDCI (0,020 g, 0,104 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (24,5 mg; 48%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 563,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,16 - 1,28 (m, 6 H), 3,02 (t, J=6,60

Hz, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 3,25 (s, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,41 - 3,54 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 4 H), 4,16 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, $J=3,85$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,28 (m, 7 H).

EXEMPLO 144

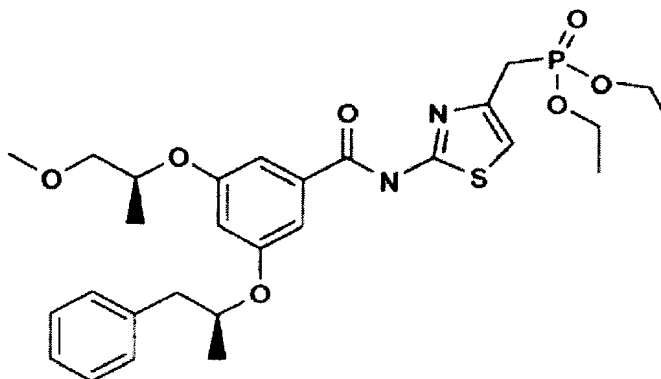


5 A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,100 g; 0,400 mmol) em DMF (2,0 mL) foram adicionados HOAT (0,052 g; 0,383 mmol), ácido 3-isopropoxibenzóico (0,060 g; 0,333 mmol), DIPEA (0,07 mL; 0,383 mmol) e, por fim, EDCI (0,073 g; 0,383 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com

10 EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl aquoso 0,5N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ e sol-

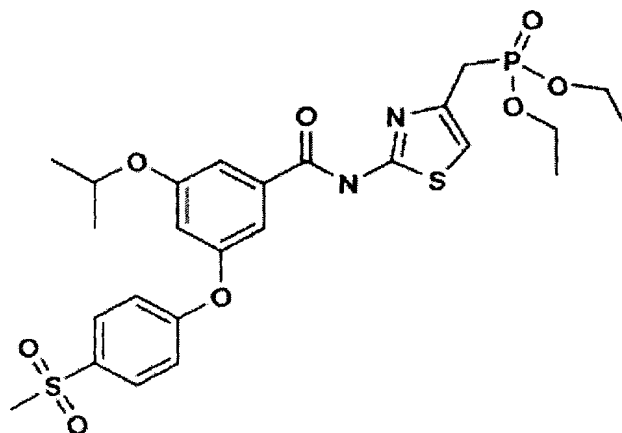
15 vente B = 90:10:0,1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (9,4 mg; 7%) como um óleo incolor, transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 413,1$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 - 1,34 (m, $J=7,15$, 7,15 Hz, 12 H), 3,26 (s, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 4 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, $J=8,25$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H).

20 EXEMPLO 145

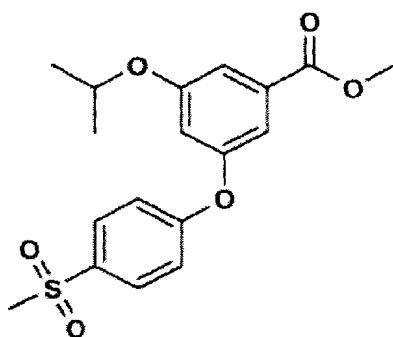


A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,027 g; 0,105 mmol) em DMF (0,34 mL) foram adicionados HOAT (0,013 g; 0,093 mmol), ácido Parte A Exemplo 33 (0,030 g; 0,087 mmol), DIPEA (0,016 mL; 0,093 mmol) e, por fim, EDCI (0,018 g; 0,932 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (35,2 mg; 70%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 577,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,37 (m, 12 H), 2,82 - 2,93 (m, J=14,02, 5,22 Hz, 1 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,32 - 3,48 (m, 5 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 4,06 - 4,26 (m, 4 H), 4,68 - 4,84 (m, 2 H), 6,68 - 6,77 (m, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,13 - 7,41 (m, 7 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 146

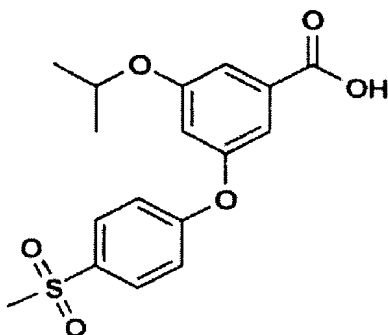


A.



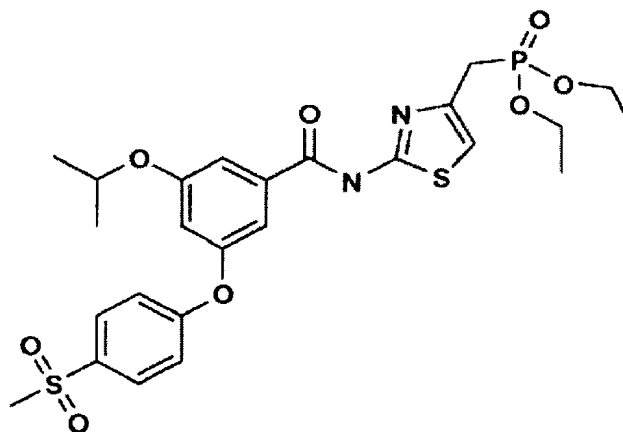
A uma solução a 0°C de composto Parte A Exemplo 26 (0,166 g; 0,515 mmol) em THF (2,60 mL) foram adicionados iPrOH (0,087 mL; 1,13 mmol) e Ph₃P (0,30 g; 1,13 mmol), seguido pela adição lenta de DIAD (0,219 mL; 1,13 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25° por 16 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (Mg-SO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapas de a partir de 20-40% de solvente B, onde o solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,258 g; >100%, contaminado com DIAD reduzido).

B.



A uma solução de composto Parte A (0,189 g; 0,515 mmol) em THF (3,22 mL) e água (0,62 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,024 g; 0,567 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,214 g; >100%, contaminados com DIAD reduzido).

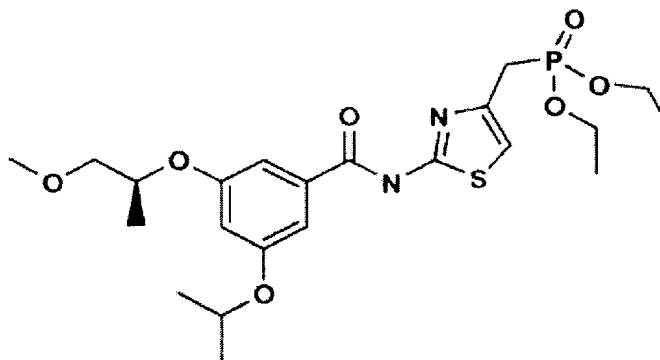
C.



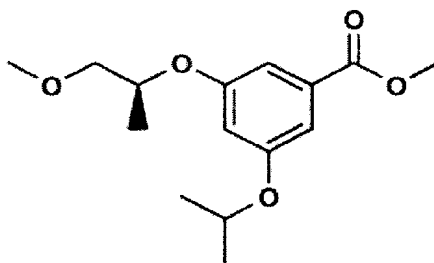
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,043 g; 0,17 mmol) em DMF (0,55 mL) foram adicionados HOAT (0,022 g; 0,164 mmol), composto Parte B (0,050 g; 0,143 mmol), DIPEA (0,029 mL; 0,164 mmol) e, por fim, EDCI (0,031 g; 0,164 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x).

Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquosos atu-
 rado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados
in vacuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC
 de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100%
 5 de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de
 H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o
 composto título (37,5 mg; 60%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺
 = 583,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,17 - 1,38 (m, 12 H), 3,04 (s, 3 H),
 3,27 (s, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,99 - 4,14 (m, 4 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 6,79 -
 10 6,83 (m, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, *J*=3,30 Hz, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, *J*=8,79 Hz, 2
 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, *J*=8,79 Hz, 2 H).

EXEMPLO 147



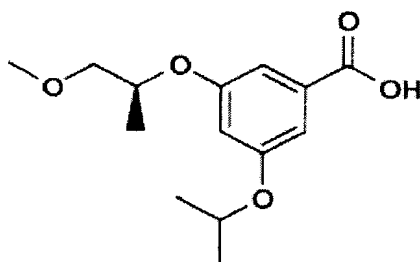
A.



A uma solução a 0°C de composto Parte C Exemplo 124 (0,100
 15 g; 0,416 mmol) em THF (2,08 mL) foram adicionados iPrOH (0,019 mL;
 0,916 mmol) e Ph₃P (0,240 g; 0,916 mmol), seguido pela adição lenta de
 DIAD (0,177 mL; 0,916 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16
 horas sob Ar, então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os ex-
 tratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e sal-

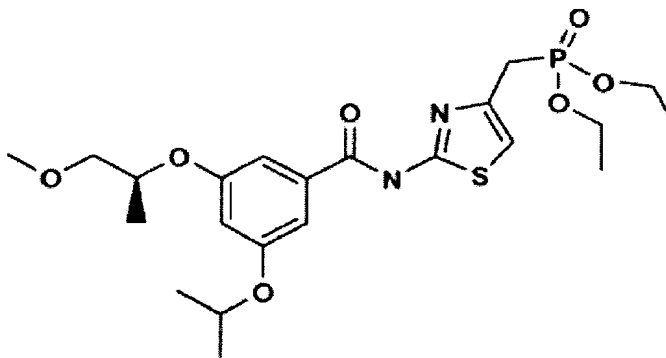
moura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 5-10% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (82,2 mg; 70%).

5 B.



A uma solução de composto Parte A (0,082 g; 0,291 mmol) em THF (1,82 mL) e água (0,45 mL) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,014 g; 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 3 horas em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH . A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi extraída de novo com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (83,0 mg; 100%).

15 C.



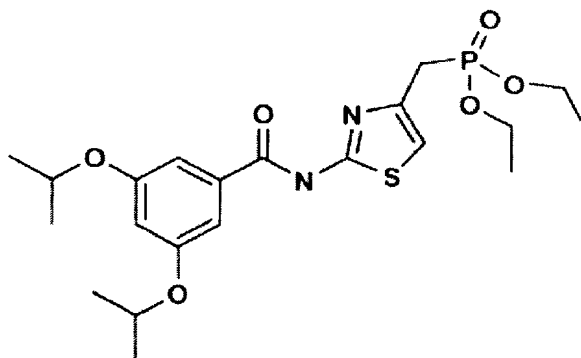
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,034 g; 0,134 mmol) em DMF (0,43 mL) foram adicionados HOAT (0,018 g; 0,129 mmol), composto Parte B (0,030 g; 0,112 mmol), DIPEA (0,023 mL; 0,129 mmol) e, por fim, EDCI (0,025 g; 0,129 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C

por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH_4Cl aquoso saturado, NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC

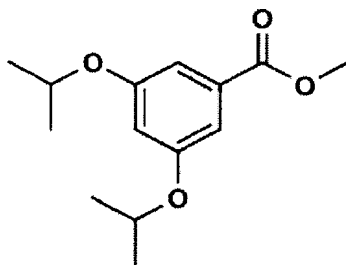
5 de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (28,0 mg; 50%) como um óleo incolor, transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501,0$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20 - 1,30 (m, 15 H), 3,22 (s, 1 H),

10 3,27 (s, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 2 H), 4,00 - 4,12 (m, 4 H), 4,56 - 4,70 (m, 2 H), 6,64 - 6,69 (m, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

EXEMPLO 148



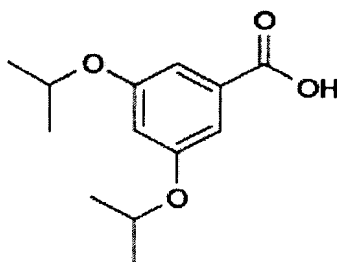
A.



15 A uma solução fria (0°C) de 3,5-diidroxi-metilbenzoato (1,00 g; 5,95 mmoles) em THF (29,8 mL) foram adicionados iPrOH (0,787 mL; 13,10 mmoles) e Ph_3P (3,43 g; 13,10 mmoles), seguido pela adição lenta de DIAD (2,58 mL; 13,1 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas sob Ar, então ela foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extra-

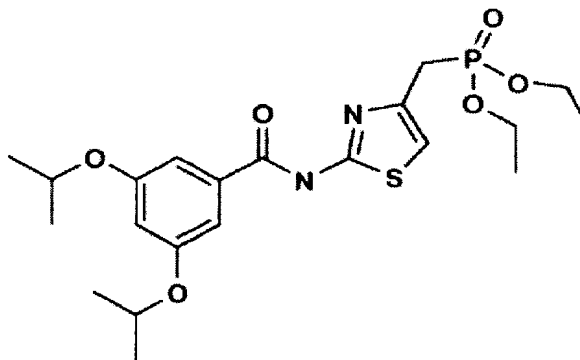
tos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapas de a partir de 10-20-30% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (1,27 g; 85%).

B.



A uma solução de composto Parte A (0,300 g; 1,19 mmol) em THF (7,44 mL) e água (1,45 mL) foi adicionado $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,055 g; 1,31 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 3 horas em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,290 g; 100%).

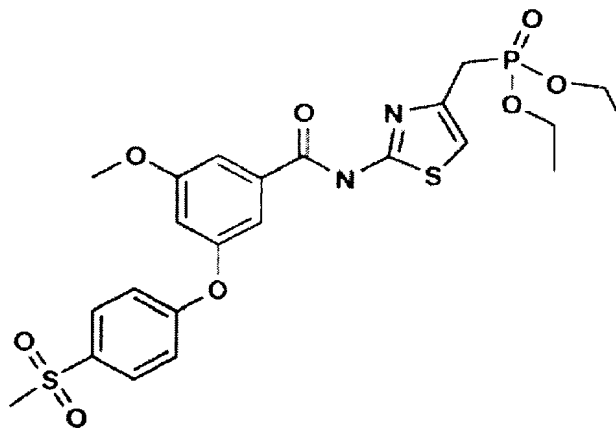
C.



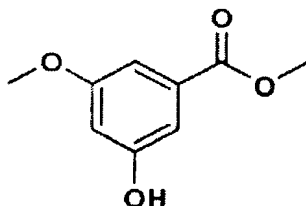
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,167 g; 0,668 mmol) em DMF (2,14 mL) foram adicionados HOAT (0,087 g; 0,641 mmol),

composto Parte B (0,133 g; 0,557 mmol), DIPEA (0,116 mL; 0,641 mmol) e, por fim, EDCI (0,123 g; 0,668 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (95,1 mg; 36%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 471,5; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,24 - 1,37 (m, 18 H), 3,27 (s, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 4,01 - 4,19 (m, 4 H), 4,58 - 4,72 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, J=3,85 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H).

EXEMPLO 149



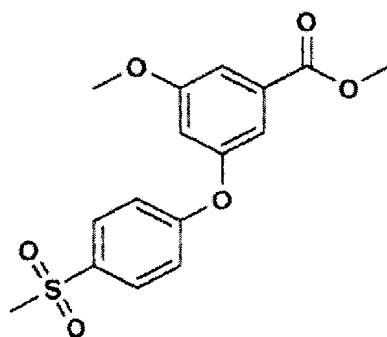
15 A.



A uma solução de metil 3,5-diidroxibenzoato (1,75 g; 10,41 mmol) em acetona (14 mL) foram adicionados K₂CO₃ (2,88 g; 20,82 mmoles) e nBu₄NI (384 mg, 1,04 mmol), seguido por dimetil sulfato (985 µL; 10,41 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em refluxo (~65°C) por 3 horas,

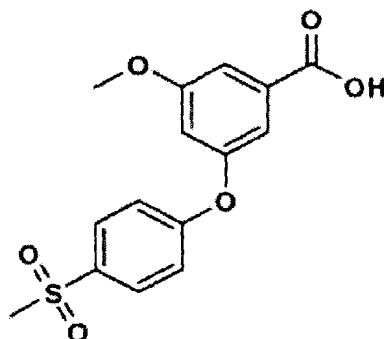
então foi esfriada para RT. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 45% de solvente B durante 40 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,74 g; 39%) como um sólido branco.

B.



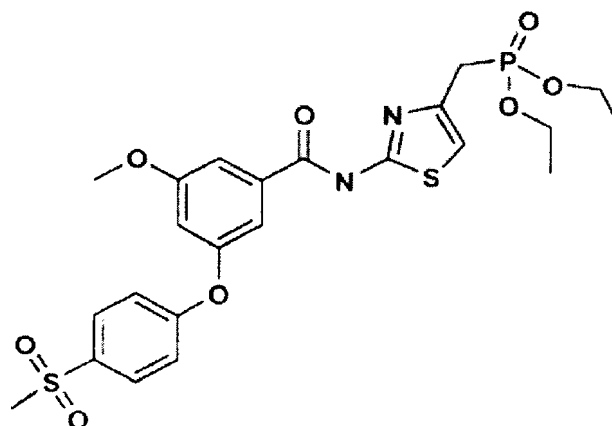
A uma mistura de composto Parte A (75 mg; 0,412 mmol), 4-fluorfenil metil sulfona (72 mg; 0,412 mmol) e K_2CO_3 (114 mg; 0,824 mmol) foi adicionado DMF (1,6 mL). A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 5 horas, então foi esfriada para RT. A mistura foi dividida entre EtOAc (10 mL) e H_2O (10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (5 mL), seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente contínuo de a partir de 0 a 80% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte B (119 mg; 86%) como um xarope incolor.

C.



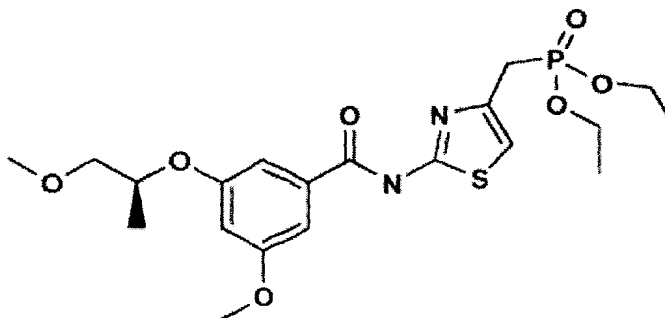
A uma solução de composto Parte B (118 mg; 0,351 mmol) em THF (0,47 mL), MeOH (0,47 mL) e H_2O (0,47 mL) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

- (44 mg; 1,053 mmol). Após 1 hora de agitação, a mistura foi dividida entre EtOAc (6 mL) e HCl aquoso 0,5N (6 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (6 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (6 mL), secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto
- 5 Parte C (94 mg; 83%) como um sólido branco.
- D.

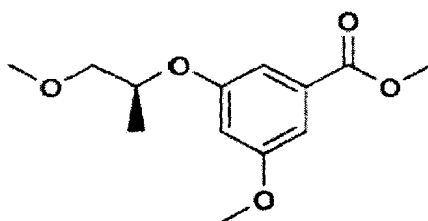


- A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,038 g; 0,150 mmol) em DMF (0,48 mL) foram adicionados HOAT (0,020 g; 0,144 mmol), composto Parte C (0,040 g; 0,125 mmol), DIPEA (0,025 mL; 0,144 mmol) e,
- 10 por fim, EDCI (0,028 g, 0,144 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH_4Cl aquoso saturado, NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPCL preparativa (coluna YMC
- 15 de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ e solvente B = 90:10:0,1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar o composto título (27,6 mg; 40%) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 555,4$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (t, $J=7,15$ Hz, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 3,24 (s, 1
- 20 H), 3,30 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 6,73 - 6,87 (m, 2 H), 7,08 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,86 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H).

EXEMPLO 150

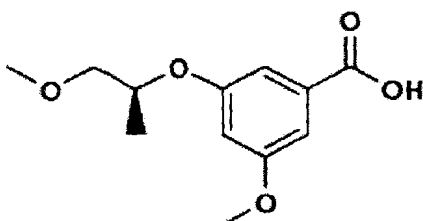


A.



A uma mistura a 0°C de composto Parte A Exemplo 149 (100 mg; 0,549 mmol), (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (70 µL; 0,714 mmol) e PPh₃ ligado a polímero (0,47 g; 1,43 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada em gotas uma solução de DIAD (162 µL; 0,823 mmol) em THF (0,20 mL). A reação foi agitada em RT por 18 horas, então foi filtrada. A resina foi enxaguada com THF (2 x 4 mL) e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente contínuo de a partir de 0 a 45% de solvente B durante 20 minutos, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (78 mg; 56%) como um óleo incolor.

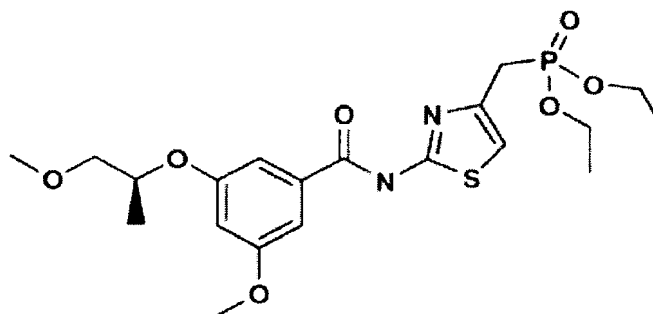
B.



A uma solução de composto Parte A (74 mg; 0,291 mmol) em THF (0,39 mL), MeOH (0,39 mL) e H₂O (0,39 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (37 mg; 0,873 mmol). A reação foi agitada por 1 hora, então foi dividida entre EtOAc (5 mL) e HCl aquoso 0,5N (5 mL). A fase aquosa foi extraída com

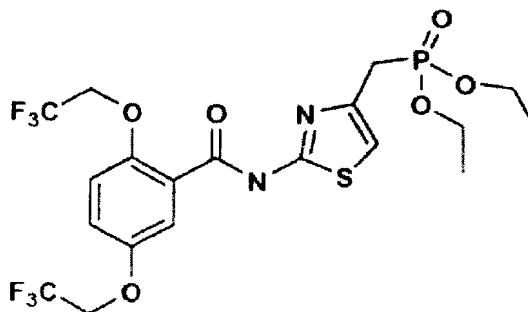
EtOAc (5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (68 mg; 97%) como um xarope incolor.

C.

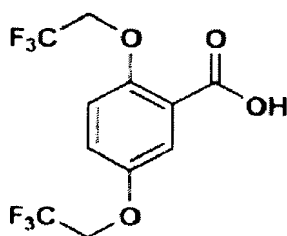


- 5 A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,041 g; 0,164 mmol) em DMF (0,52 mL) foram adicionados HOAT (0,087 g; 0,641 mmol), composto Parte B (0,033 g; 0,137 mmol) e DIPEA (0,028 mL; 0,158 mmol) e, por fim, EDCI (0,030 g; 0,158 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x).
- 10 Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH_4Cl aquoso saturado, NaHCO_3 aquoso e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 25 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O : CH_3CN :TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH_3CN : H_2O :TFA) para dar o composto título (38,1 mg; 59%) como um óleo incolor, transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 473,4$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20 - 1,30 (m, 9 H), 3,23 (s, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,01 - 4,12 (m, 4 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H).
- 20

EXEMPLO 151

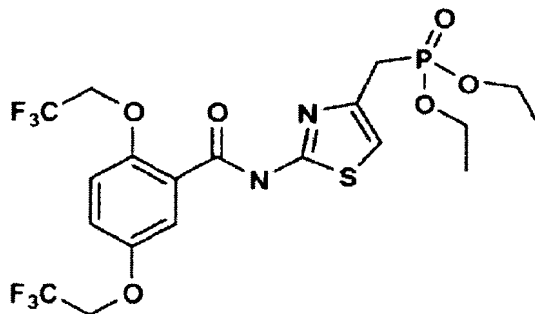


A.



A uma solução de metil 2,5-bis(2,2,2-trifluoretoxi)benzoato (0,029 g; 1,20 mmol) em THF (2,49 mL) e água (0,25 mL) foi adicionado Li-OH.H₂O (0,100 g; 0,301 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 3
 5 horas em um tubo vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. O solvente foi removido *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados
 10 com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A (0,0954 g; 99%).

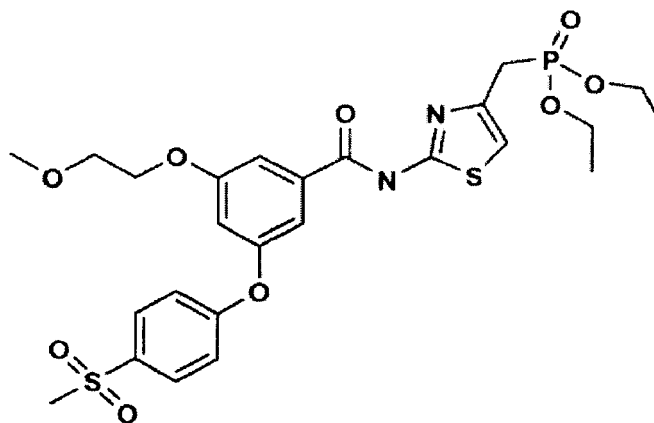
B.



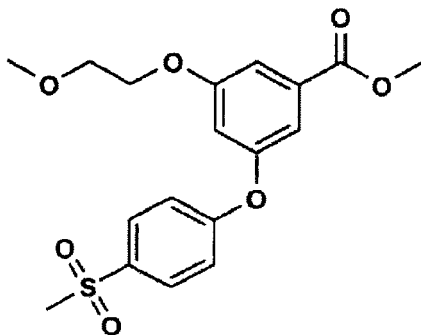
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,029 g; 0,114 mmol) em DMF (0,476 mL) foram adicionados HOAT (0,015 g; 0,11 mmol),

composto Parte A (0,030 g; 0,095 mmol), DIPEA (0,019 mL; 0,110 mmol) e, por fim, EDCI (0,021 g; 0,110 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (13,8 mg; 26%) como um liofilato branco. [M + H]⁺ = 551,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, J=7,15 Hz, 6 H), 3,23 (s, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 4 H), 4,27 - 4,39 (m, J=7,88, 7,88, 7,88 Hz, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, J=8,06, 8,06, 8,06 Hz, 2 H), 6,81 - 6,86 (m, J=3,30 Hz, 1 H), 6,93 - 6,98 (m, J=9,34 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, J=9,34, 3,30 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, J=3,30 Hz, 1 H).

EXEMPLO 152

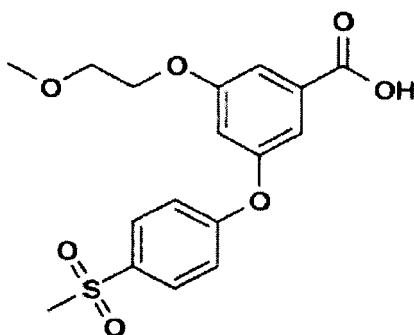


A.



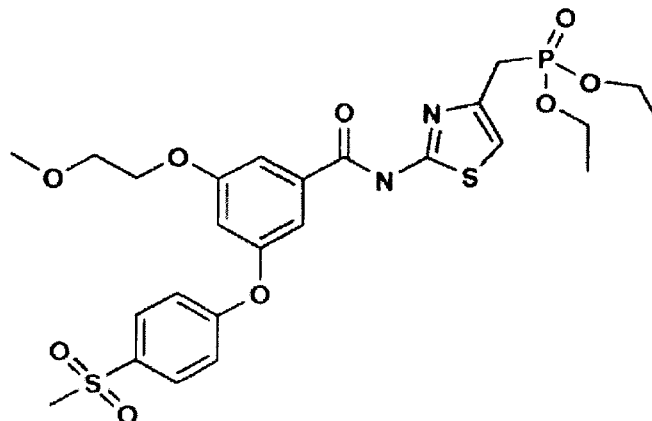
A um composto Parte A Exemplo 26 (0,130 g; 0,403 mmol) foram sucessivamente adicionados 2-metoxietanol (0,046 g; 0,605 mmol) em tolueno (2,02 mL) e uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (0,248 g; 0,605 mmol) em CH_2Cl_2 (1,1 mL). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C , então foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; gradiente em etapa de a partir de 50-60% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,157 g; 93%).

B.



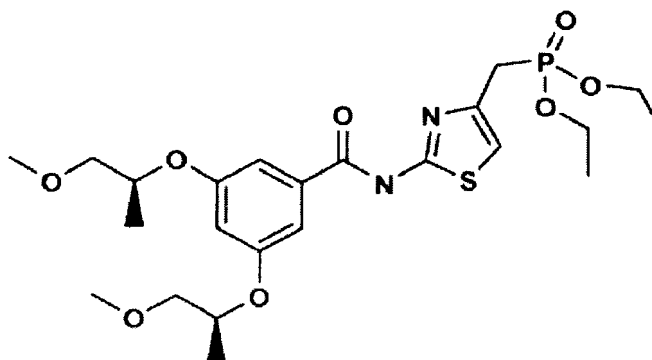
A uma solução de composto Parte A (0,157 g; 0,413 mmol) em THF (3,42 mL) e água (0,342 mL) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,020 g; 0,827 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 3 horas em um frasco vedado, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,166 g; 100%).

C.

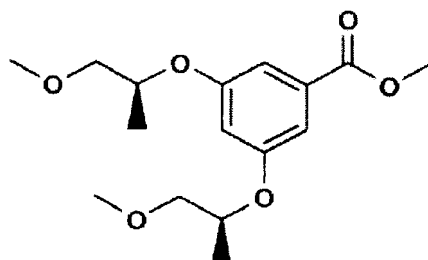


- A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,033 g; 0,130 mmol) em DMF (0,542 mL) foram adicionados HOAT (0,017 g; 0,125 mmol), composto Parte B (0,040 g; 0,108 mmol), DIPEA (0,022 mL; 0,125 mmol) e, por fim, EDCI (0,024 g; 0,125 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C
- 5 por 5 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5µm 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 0 a 100%
- 10 de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (34,3 mg; 51%) como um liofilato branco. [M + H]⁺ = 599,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (t, J=6,87 Hz, 6 H), 3,00 (s, 3 H), 3,24 (s, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,67 - 3,77 (m, 2 H), 4,00 - 4,15 (m, 4 H),
- 15 4,18 - 4,28 (m, 2 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, J=3,30 Hz, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, J=8,79 Hz, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, J=8,79 Hz, 2 H).

EXEMPLO 153

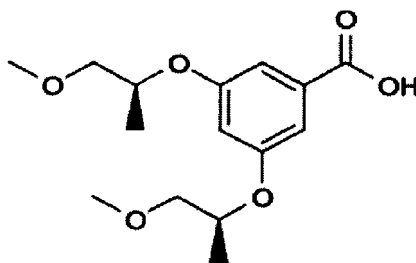


A.



A metil-3,5-diidroxibenzoato (0,100 g; 0,595 mmol) foram adicionados (R)-1-metoxi-propan-2-ol (0,134 g; 1,487 mmol em tolueno (2,97 mL), seguido por uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (0,610 g; 1,487 mmol) em CH₂Cl₂ (2,72 mL). A mistura de reação foi agitada por 2 dias a 25°C, então a 45°C por 2 dias, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH aquoso 1N e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; gradiente em etapas de a partir de 10-20% de solvente B, onde solvente A = hexanos e solvente B = EtOAc) para dar composto Parte A (0,080 g; 40%).

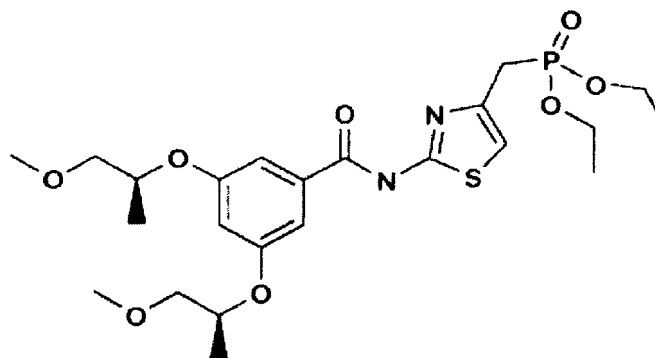
B.



A uma solução de composto Parte A (0,080 g; 0,257 mmol) em

THF (2,13 mL) e água (0,213 mL) foram adicionados LiOH.H₂O (0,012 g; 0,514 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 3 horas em um frasco vedado, então um equivalente adicional de LiOH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 16 horas, então foi esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,082 g; 100%).

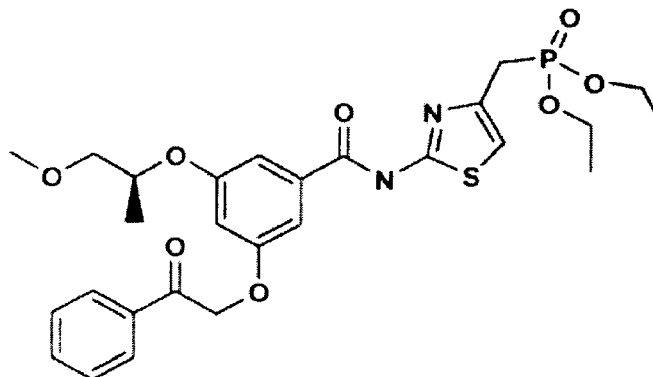
10 C.



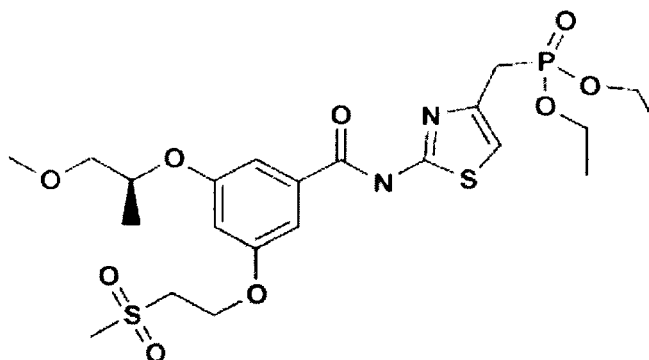
A uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (0,036 g; 0,142 mmol) em DMF (0,592 mL) foram adicionados HOAT (0,019 g; 0,136 mmol), composto Parte B (0,035 g; 0,118 mmol), DIPEA (0,024 mL; 0,136 mmol) e, por fim, EDCI (0,026 g; 0,136 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 15 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (28,2 mg; 45%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 531,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,29 (m, J=6,87, 6,87 Hz, 12 H), 3,28 (s, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 7 H), 3,44 - 3,56 (m, 4 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 4,64 - 4,73 (m, 2 H), 6,70 - 6,76 (m, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, J=3,85 Hz, 1 H),

7,32 - 7,35 (m, $J=2,20$ Hz, 2 H).

EXEMPLO 154

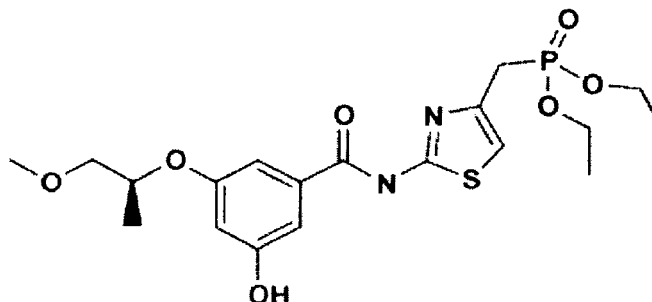


A.



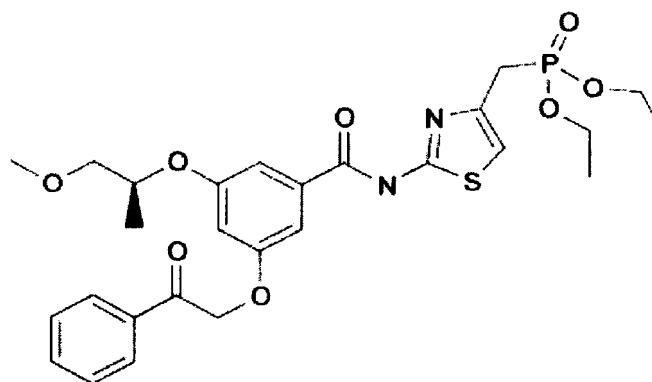
A uma solução de composto do Exemplo 134 (0,298 g; 0,560 mmol) em iPrOH (12,43 mL) e água (6,22 mL) foi adicionada oxona (0,791 g; 1,287 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 25°C, então foi filtrada e extraída com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com água e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte A (0,206 g; 38%).

10 B.



A uma solução de composto Parte A (0,070 g; 0,125 mmol) em THF (1,03 mL) e água (0,103 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (0,006 g; 0,249 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora em um frasco vedado, e dois ou mais equivalentes de LiOH.H₂O foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 20 minutos, então esfriada para RT. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução aquosa restante foi acidificada com HCl aquoso 0,5N para pH <2. A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (0,082 g; 87%).

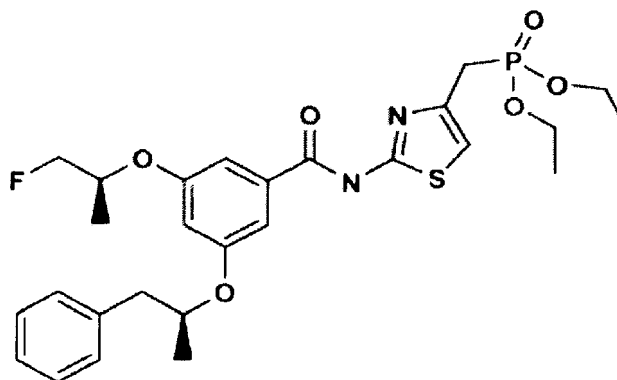
C.



A uma solução a 0°C de composto Parte B (0,020 g; 0,044 mmol) em NMP (0,146 mL) foi adicionado LiHMDS 1M em THF (0,087 mL; 0,087 mmol). Após 15 minutos, 2-bromo-1-feniletanona (0,017 g; 0,087 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 15 horas, então foi dividida entre NH₄Cl aquoso saturado e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 0 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (6,0 mg; 24%) como um óleo amarelo. [M + H]⁺ = 577,3; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 - 1,12 (m, J=6,05 Hz, 3 H), 1,24 (t, 6 H), 3,06 (s, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 4

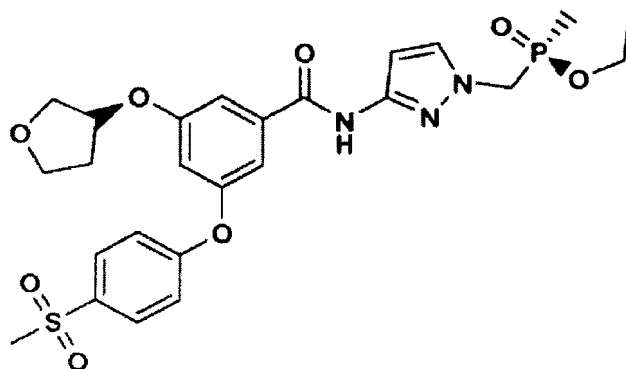
H), 3,36 - 3,42 (m, 1 H), 3,93 - 4,10 (m, 4 H), 4,24 - 4,35 (m, 1 H), 5,92 - 5,99 (m, $J=4,40$ Hz, 2 H), 6,41 - 6,48 (m, 1 H), 6,50 - 6,57 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, $J=7,70$ Hz, 2 H), 7,56 - 7,66 (m, $J=7,15$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, $J=8,25$ Hz, 2 H).

5 EXEMPLO 155

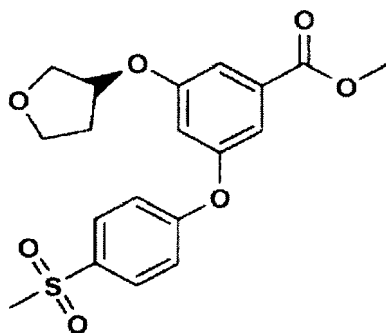


A uma solução a 0°C de composto do Exemplo 137 (0,021 g; 0,036 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (0,369 mL) foi adicionado DAST (0,005 mL; 0,036 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 0°C, seguido pela adição cuidadosa de NaHCO₃ aquoso saturado e agitada por 5 minutos, então foi dividida entre NaHCO₃ aquoso saturado e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi reextraída com CH₂Cl₂ (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado duas vezes através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-5u 30 x 100 mm, taxa de fluxo = 40 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 12 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA e solvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar o composto título (6,0 mg; 29%) como um óleo incolor, transparente. [M + H]⁺ = 565,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,32 (m, 12 H), 2,75 - 2,87 (m, $J=13,74$, 5,50 Hz, 2 H), 2,92 - 3,03 (m, $J=13,74$, 6,60 Hz, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 4,06 - 4,17 (m, 4 H), 4,33 - 4,45 (m, 1 H), 4,45 - 4,57 (m, 1 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 4,74 - 4,87 (m, 1 H), 6,64 - 6,69 (m, $J=2,20$, 2,20 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, $J=3,30$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 5 H), 7,30 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

EXEMPLO 156

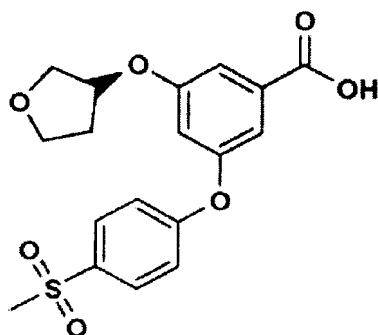


A.



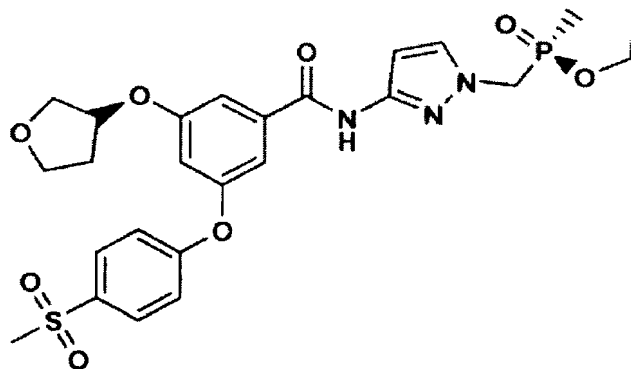
A uma suspensão de composto Parte B Exemplo 97 (1,4 g, 3,5 mmoles) em DCM (6 mL) foi adicionada uma solução de composto Parte A Exemplo 26 (141 mg, 0,44 mmol) e (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano (0,081 mL, 1,00 mmol) em tolueno (2 mL). A reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; 40 g; 19 minutos de gradiente contínuo, de a partir de 100% de Hexano/0% de EtOAc a 0% de Hexano/100% de EtOAc) para prover composto Parte A (254 mg, 148% de rendimento, misturado com Ph₃PO) como um óleo incolor.

B.



A uma solução de composto Parte A (254 mg, 0,65 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (1 mL, 1,00 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 15 horas, então foi diluída com EtOAc (6 mL) e acidificada com HCl aquoso 1N (0,5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 30 a 100% de solvente B durante 10 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:01 de MeOH: H_2O :TFA) para dar composto Parte B (90 mg, 37% de rendimento) como um óleo incolor.

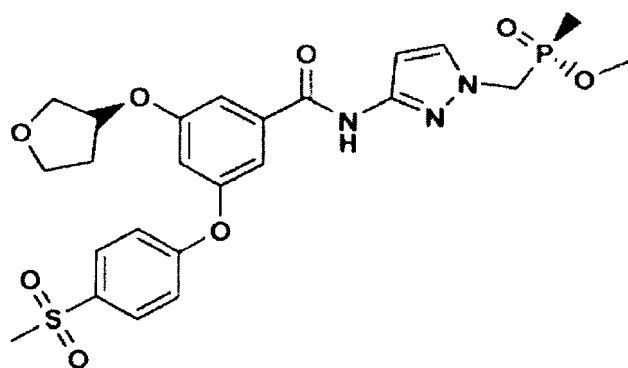
C.



A uma solução de composto Parte B (25 mg, 0,066 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados amina Parte D2 Exemplo 60 (26,8 mg; 0,13 mmol), EDCI (25,3 mg, 0,13 mmol), HOBT (20,2 mg, 0,13 mmol) e DIPEA (0,035 mL, 0,20 mmol). A reação foi agitada em RT por 24 horas. A reação foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; taxa de fluxo = 40 mL/min, 30 a 100% de solvente B durante 10 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e

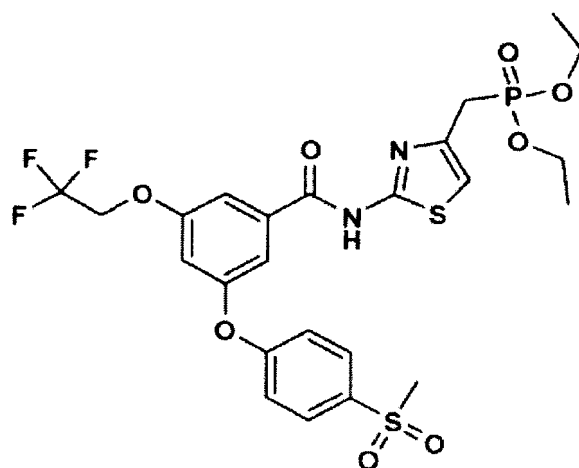
solvente B = 90:10:01 de MeOH:H₂O:TFA) para prover o composto título (24,6 mg, 66% de rendimento) como um sólido branco. $[M + H]^+ = 564,3$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (1 H, s), 7,92 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,52 (1 H, d, J=2,20 Hz), 7,33 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 7,01 (1 H, d, J=2,20 Hz), 6,71 - 6,86 (1 H, m), 5,01 - 5,14 (1 H, m), 4,37 - 4,60 (2 H, m), 4,07 - 4,22 (2 H, m), 3,96 - 4,05 (3 H, m), 3,84 - 3,96 (1 H, m), 3,07 (3 H, s), 2,05 - 2,38 (2 H, m), 1,55 (3 H, d, J=14,85 Hz), 1,34 (3 H, t, J=7,15 Hz).

EXEMPLO 157

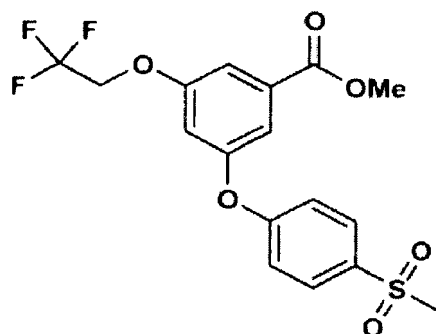


O composto título (27,4 mg, 73,6% de rendimento; sólido branco) foi sintetizado a partir da amina Parte D1 Exemplo 60 usando o procedimento empregado no Exemplo 156. $[M + H]^+ = 564,3$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (1 H, s), 7,92 (2 H, d, J=8,25 Hz), 7,52 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 7,14 (2 H, d, J=8,25 Hz), 7,01 (1 H, s), 6,80 (1 H, s), 5,01 - 5,13 (1 H, m), 4,41 - 4,60 (2 H, m), 4,06 - 4,21 (2 H, m), 3,96 - 4,05 (3 H, m), 3,86 - 3,96 (1 H, m), 3,07 (3 H, s), 2,09 - 2,35 (2 H, m), 1,55 (3 H, d, J=14,30 Hz), 1,27 - 1,39 (3 H, m).

EXEMPLO 158

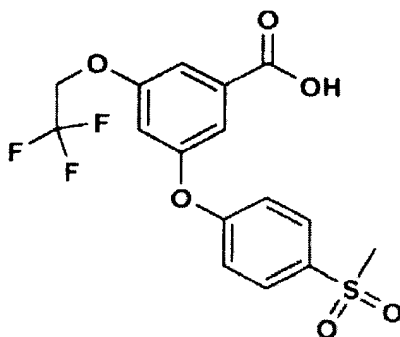


A.

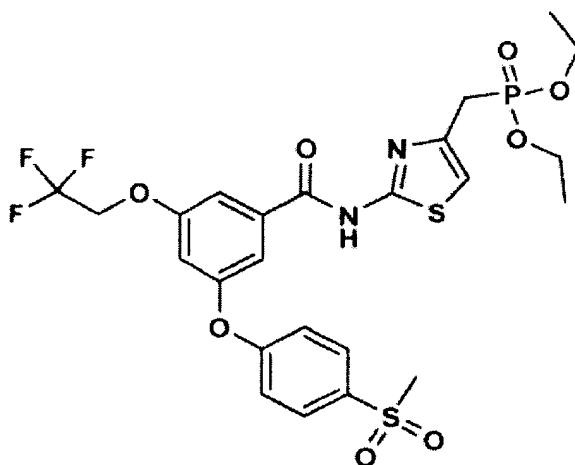


A uma solução em RT do composto Parte A Exemplo 26 (117,8 mg; 0,365 mmol) em NMP (1,8 mL) sob Ar foi adicionado Cs_2CO_3 (357 mg, 1,096 mmol), seguido pela adição em gotas de 2,2,2-trifluoretil metanossulfonato (0,075 mL, 0,640 mmol). A mistura foi agitada a 60°C por 18 horas, após o que mais 2,2,2-trifluoretil metanossulfonato (0,043 mL, 0,365 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida para 80°C por 29 horas, então foi esfriada para RT. A reação foi diluída com água e agitada por 1 hora, então foi dividida entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e as camadas aquosas combinadas foram extraídas de novo com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (12 g de SiO_2 , eluindo de a partir de 0-10% de EtOAc: CH_2Cl_2 , então com fluxo de EtOAc 90%) para dar composto Parte A (44 mg, 29%) como um óleo incolor.

B.



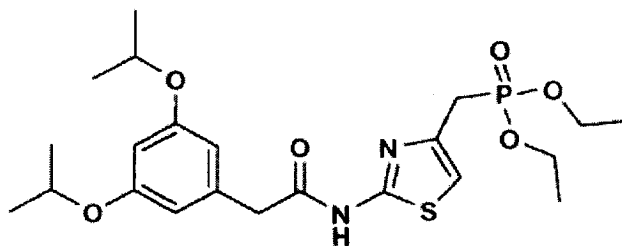
- 5 A uma solução em RT de éster Parte A (44 mg, 0,109 mmol) em THF (0,8 mL) e MeOH (0,4 mL) sob Ar foi adicionado LiOH.H₂O aquoso 4N (0,2 mL, 0,800 mmol). Um precipitado se formou imediatamente e a reação foi agitada em RT por 6,5 horas, então foi diluída com MeOH, e voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado com HCl aquoso 1N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc; a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para dar ácido Parte B (38,6 mg, 91%) como um sólido incolor.
- C.



- 10 A uma suspensão em RT de ácido Parte B (20 mg, 0,051 mmol) em CH₂Cl₂ (0,3 mL) sob Ar foram adicionados HATU (36 mg, 0,095 mmol) e uma solução de composto Parte E Exemplo 13 (18,6 mg, 0,074 mmol) em CH₂Cl₂ (0,3 mL), seguido por DIPEA (0,036 mL, 0,205 mmol). A reação foi agitada em RT por 42 horas, então EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado foram
- 15 adicionados. A reação foi agitada por 1 hora, então foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ a-

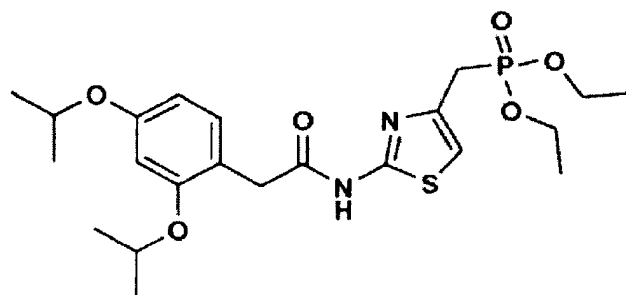
quoso saturado, salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 21,2 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min, gradiente contínuo de a partir de 50% de A a 100% de B durante 10 minutos + 2 minutos de manutenção a 100% de B, onde A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e B = 90:10:01 de MeOH: H_2O :TFA) para dar uma fração limpa. A fração desejada foi passada por um cartucho tratado com MeOH de resina Polymer Lab StratoSpheres TM SPE PL-HCO3 MP SPE (500 mg), lavando bem com MeOH. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, então azeotropado várias vezes com MeOH. O resíduo foi absorvido em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto título (14,8 mg, 46%) como um sólido colorido castanho. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 623,2$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, $J=7,15$ Hz, 6 H), 3,09 (s, 3 H), 3,46 (d, $J=21,5$ Hz, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 4 H), 4,48 (q, $J=7,70$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J=3,30$ Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,16 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,95 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3): δ -73,66,

EXEMPLO 159



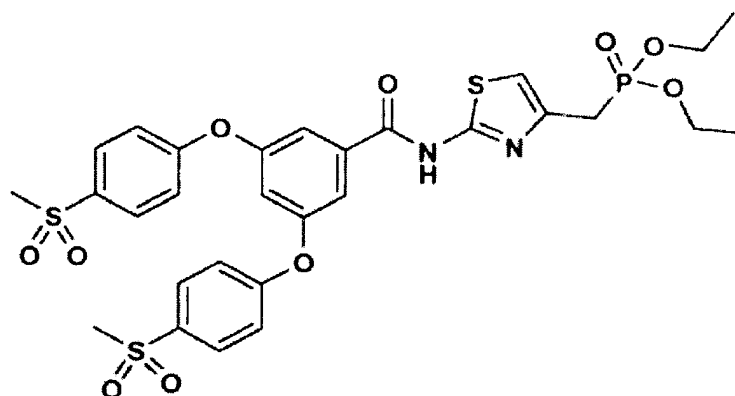
O composto título (20 mg, 51% de rendimento, óleo amarelo) foi preparado empregando a mesma sequência geral descrita na síntese do Exemplo 74. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 485,18$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,94 (1 H, d, $J=3,95$ Hz), 6,52 (2 H, d, $J=2,20$ Hz), 6,35 (1 H, t, $J=2,20$ Hz), 4,49 - 4,57 (2 H, m), 4,10 - 4,19 (4 H, m), 3,78 (2 H, s), 3,25 - 3,34 (2 H, m), 1,27 - 1,36 (18 H, m).

EXEMPLO 160

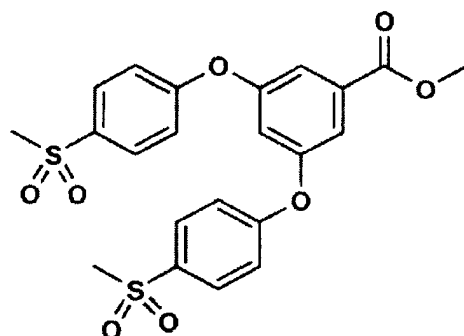


O composto título (15 mg, 45% de rendimento, óleo amarelo) foi preparado empregando a mesma sequência geral descrita na síntese do Exemplo 74. $[M + H]^+ = 485,18$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (1 H, d, $J=8,79$ Hz), 6,88 (1 H, d, $J=3,95$ Hz), 6,41 - 6,46 (2 H, m), 4,47 - 4,57 (1 H, m), 4,07 - 4,17 (4 H, m), 3,75 (2 H, s), 3,24 - 3,34 (2 H, m), 1,23 - 1,37 (18 H, m).

EXEMPLO 161



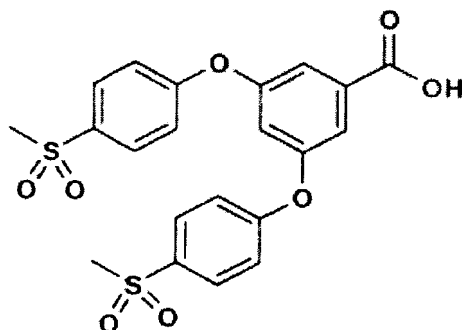
A.



Uma solução de metil 3,5-diidroxibenzoato (2,5 g, 14,9 mmoles), 10 1-fluor-4-(metilsulfonyl)benzeno (5,18 g, 29,8 mmoles) e K_2CO_3 anidro (8,23 g, 59,6 mmoles) em DMF seco (100 mL) foi aquecida a 120°C por 10 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. O sólido foi lavado com CH_2Cl_2 (100

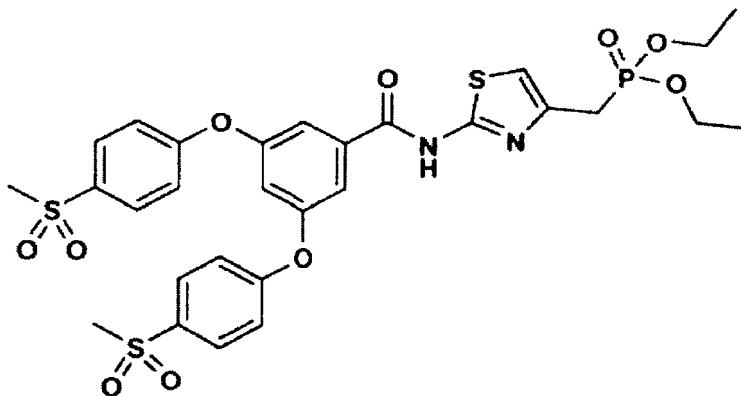
mL) e o filtrado combinado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; 80 g; gradiente contínuo de a partir de 100% de hexano a 100% de EtOAc durante 40 minutos) para prover composto Parte A (6,1 g, 86% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 477$,

5 B.



Uma solução de composto Parte A (2,3 g, 4,83 mmoles) e $\text{Li}\cdot\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,1 g, 97,5 mmoles) em THF (10 mL)/ H_2O (5 mL) foi agitada por 2 horas em RT. A reação foi acidificada para pH 1 com HCl aquoso 1N e extraída com EtOAc (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 mL), secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte B (2,2 g, 99% de rendimento) como um sólido branco. $[\text{M} - \text{H}] = 461$,

10 C.

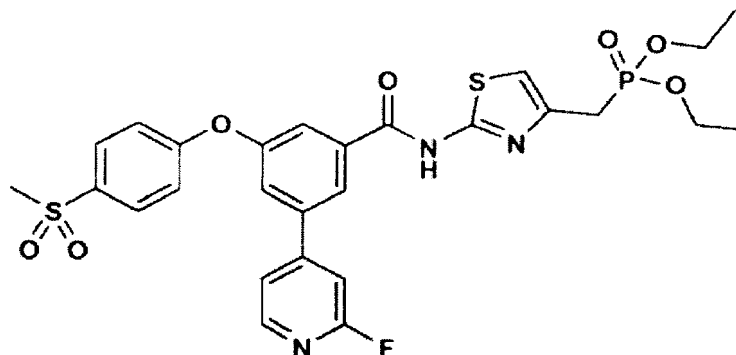


A uma suspensão do composto Parte B (50 mg, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (27 mg, 0,11 mmol), Et_3N (30 μL , 0,33 mmol) e BOP (72 mg, 0,16 mmol). A reação

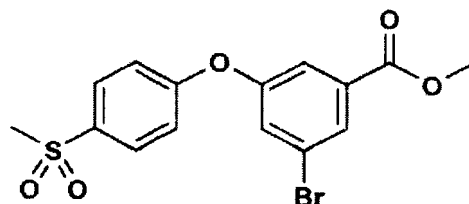
15

foi agitada por 16 horas, então foi diluída com H₂O (1 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5 µm 30 x 250 mm, taxa de fluxo = 25 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 30 minutos, mantido até 40 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (50 mg; 65%) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 695; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, J=8,8 Hz, 4H), 7,65 (d, J=2,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 4H), 7,09 (t, J=2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,28 (d, J=22,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 1,28 (t, J=6,9 Hz, 6H).

EXEMPLO 162

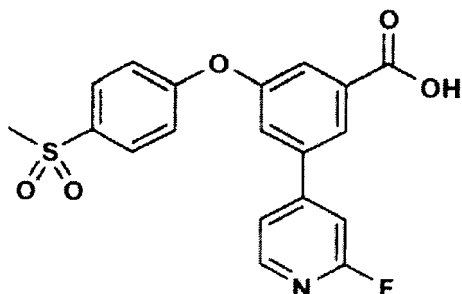


A.



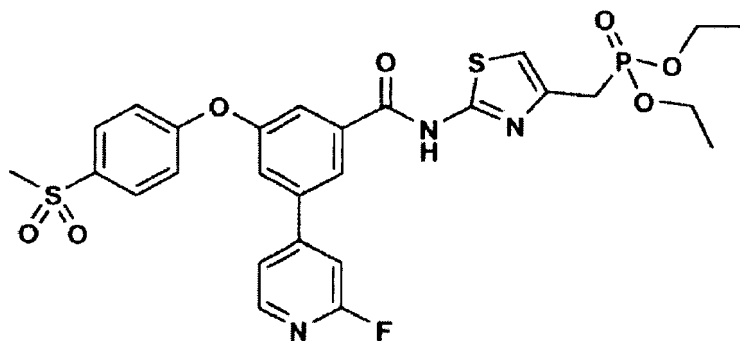
Uma solução de metil 3-bromo-5-hidroxibenzoato (2,13 g, 9,21 mmoles), 1-fluor-4-(metilsulfonil)benzeno (1,93 g, 11,1 mmoles) e K₂CO₃ anidro (2,55 g, 18,42 mmoles) em DMF seco (15 mL) foi aquecida a 120°C por 20 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. Os sólidos foram lavados com CH₂Cl₂ (100 mL) e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO₂; 80 g; gradiente contínuo de a partir de 100% de hexano a 100% de EtOAc durante 40 minutos) para prover

composto Parte A (1,64 g, 48% de rendimento). $[M - H] = 370$,
B.



Uma solução em RT de composto Parte A (124 mg, 0,322 mmol), ácido 2-fluorpiridin-4-ilborônico (54,4 mg, 0,386 mmol), K_2CO_3 (89 mg, 0,644 mmol) e $(PPh_3)_4Pd$ (18,6 mg, 16 μ moles) em DME (4 mL) e água (1 mL) foi agitada sob uma corrente de N_2 por 5 minutos. A mistura foi então vedada e aquecida em um Emrys Optimizer[®] a 150°C por 30 minutos. A reação foi esfriada para RT e foi acidificada para pH 2 com HCl aquoso 1N. A mistura foi dividida entre EtOAc (3 mL) e água (3 mL) e foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5 μ m 30 x 250 mm, taxa de fluxo = 25 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 30 minutos, mantido por 10 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA) para dar o composto Parte B (80 mg; 64%) como um sólido branco. $[M - H] = 386$.

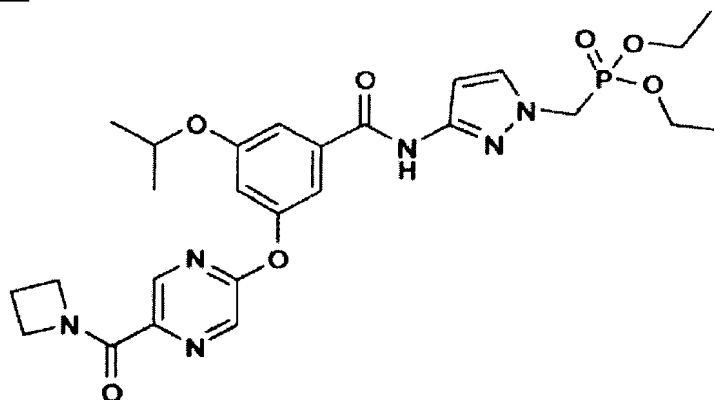
C.



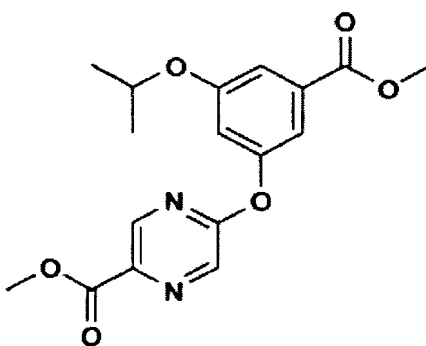
A uma suspensão de composto Parte B (20 mg, 0,052 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram adicionados composto Parte E Exemplo 13 (13 mg,

- 0,052 mmol), Et₃N (11 µL, 0,077 mmol) e BOP (27,4 mg, 0,062 mmol). A reação foi agitada por 16 horas, então foi diluída com H₂O (1 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi
- 5 purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5µm 30 x 250 mm, taxa de fluxo = 25 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 30 minutos, mantido até 40 minutos, onde solvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar o com-
- 10 posto título (27 mg; 84% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 620; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,32 – 8,29 (m, 2H), 8,0 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 4H), 3,37 (d, *J*=21,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,28 (t, *J*=6,8 Hz, 6H).

EXEMPLO 163

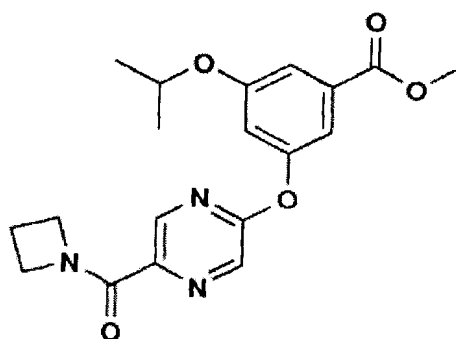


15 A.

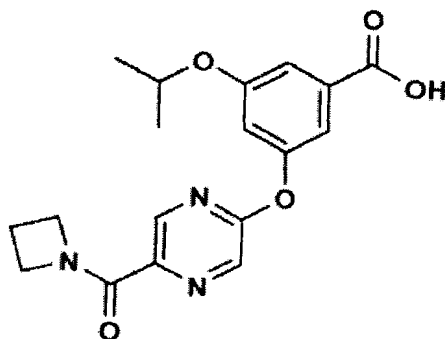


Uma solução de metil 3-hidroxi-5-isopropoxibenzoato (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15:2103) (609 mg, 2,90 mmoles), metil 5-

cloropirazino-2-carboxilato (500 mg, 2,90 mmoles) e K_2CO_3 (1,20 mg, 8,69 mmoles) em CH_3CN (20 mL) foi aquecida para $80^\circ C$ por 2 horas sob Ar. A reação foi esfriada para RT, diluída com CH_2Cl_2 (50 mL), filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; 40 g; gradiente contínuo de a partir de 100% de hexano a 100% de EtOAc durante 40 minutos) para prover composto Parte A (1,005 g, 100% de rendimento) como um óleo incolor. $[M + H]^+ = 347$,
 5 B.

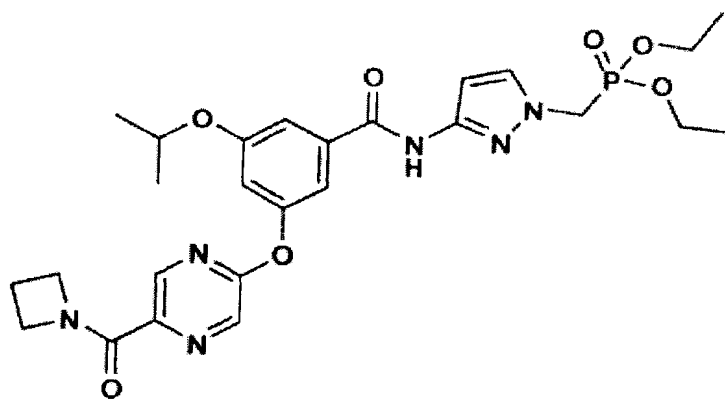


Uma mistura de composto Parte B (1,005 g, 2,9 mmoles), cloridrato de azetidina 326 mg, 3,48 mmoles), Et_3N (0,485 mmol, 3,48 mmoles) e $MgCl_2$ (332 mg, 3,48 mmoles) foi agitada em RT por 5 horas. Mais cloridrato de azetidina (326 mg, 3,48 mmoles), Et_3N (0,485 mL, 3,48 mmoles) e $MgCl_2$ (332 mg, 3,48 mmoles) foram adicionados. A reação foi agitada em RT por 30 minutos, então foi armazenada a $0^\circ C$ da noite para o dia, então diluída com CH_2Cl_2 (50 mL), filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 ; 40 g; gradiente contínuo de a partir de 100% de hexano a 100% de EtOAc durante 40 minutos) para prover composto Parte B (267 mg, 25% de rendimento) como um óleo incolor. $[M + H]^+ = 372$,
 15 C.



Uma solução de composto Parte B (267 mg, 0,72 mmol) e Li-OH.H₂O (90 mg, 2,16 mmoles) em THF (4 mL)/H₂O (4 mL) foi agitada por 5 horas em RT. A reação foi acidificada para pH 2 com HCl aquoso 1N, então foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para dar composto Parte C (200 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 358.

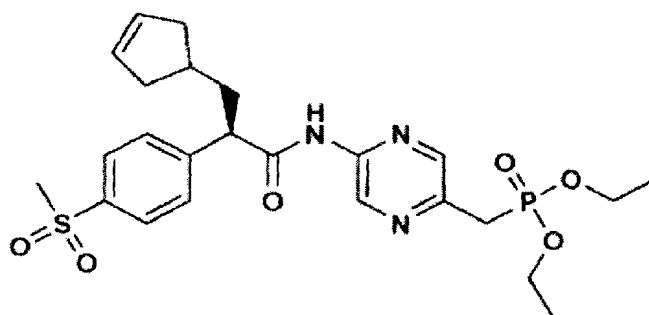
D.



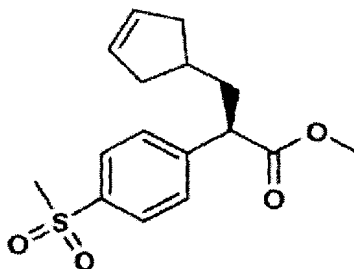
A uma suspensão de composto Parte C (14 mg, 0,039 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) foram adicionados composto Parte A Exemplo 32 (9,1 mg, 0,039 mmol), Et₃N (11 µL, 0,078 mmol) e BOP (34,7 mg, 0,078 mmol). A reação foi agitada por 16 horas em RT, então foi diluída com H₂O (1 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna YMC de fase reversa ODS-A-5u 30 x 250 mm, taxa de fluxo = 25 mL/min, 20 a 100% de solvente B durante 30 minutos, mantido até 40 minutos, onde solvente A =

90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA e solvente B = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar o composto título (9,5 mg; 43% de rendimento) como um sólido branco. [M + H]⁺ = 573; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,70 – 7,62 (m, 3H), 4,44 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,26 (t, J=7,7 Hz, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 4H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 6H).

EXEMPLO 164



A.



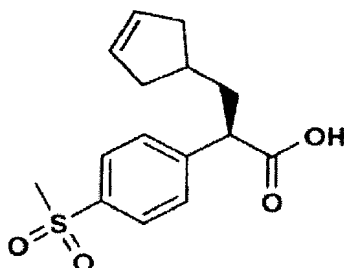
10 A uma solução a -70°C de LDA (2,9 mL, 5,79 mmoles, 2N em THF) em DMPU (1,75 mL, 5,79 mmoles) em THF (5,1 mL) foi lentamente adicionado metil 2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetato (1,27 g, 5,55 mmoles) (vide WO 00/58293), mantendo a temperatura abaixo de -65°C. A reação foi agitada a -70°C por 1 hora e 4-(iodometil)ciclopent-1-eno (1,38 g, 6,58 mmoles)

15 foi adicionado, mantendo a temperatura abaixo de -60°C. A mistura de reação foi agitada a -70°C por 30 minutos e então foi aquecida para RT e foi agitada por 18 horas. A reação foi esfriada em banho gelado e foi extinta com NH₄Cl aquoso (20 mL). Voláteis foram removidos *in vacuo*, e a mistura foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi lavada com

20 salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cro-

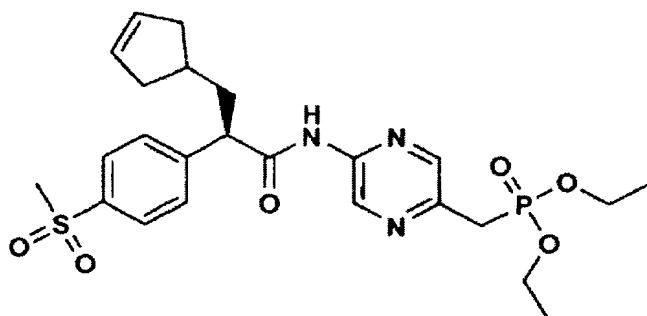
matografado (SiO_2) para dar composto Parte A (880 mg, 51% de rendimento) como um sólido branco.

B.



A uma solução a 0°C de composto Parte A (880 mg, 2,85 mmol) em MeOH (8 mL) e THF (4 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (6 mL). A reação foi lentamente aquecida para RT e foi agitada em RT por 18 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo* e a reação foi diluída com água, acidificada com HCl aquoso 2N (5 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte B (830 mg, 96% de rendimento) como um sólido branco.

C.

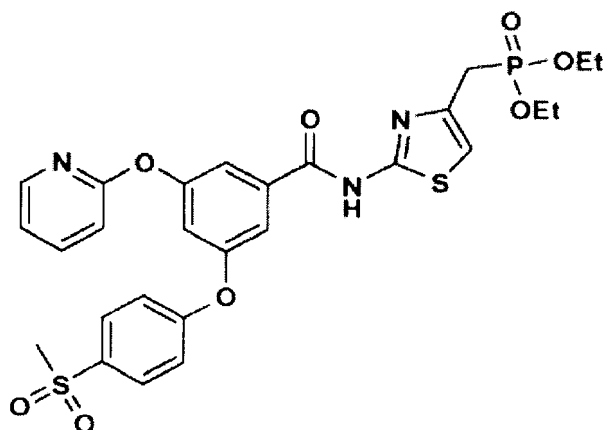


A uma solução a 0°C de composto Parte B (29,4 mg, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 mL) sob Ar foram adicionados cloreto de oxalila (0,065 mL, 0,13 mmol, 2M em CH_2Cl_2) e DMF (3 μL). A reação foi agitada a 0°C por 1 hora e foi então aquecida para RT e foi agitada por 2 horas. Voláteis foram removidos *in vacuo*. A uma solução a 0°C do resíduo de cloreto ácido em CH_2Cl_2 (0,5 mL) sob Ar foi adicionada uma solução de piridina (32,3 μL , 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (0,25 mL), seguido pela adição de composto Parte B Exemplo 7 (27 mg, 0,11 mmol). A reação foi agitada em RT por 18 horas e foi diretamente purificada através de cromatografia de coluna (SiO_2 , 0-10% de

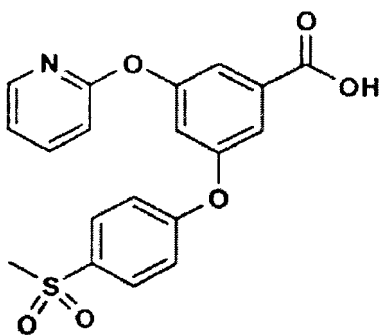
MeOH:CH₂Cl₂). O produto desejado e o ácido Parte B coeluíram, então a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com HCl aquoso 0,5N, água, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto

5 título (29 mg, 56% de rendimento) como um óleo. [M+H]⁺ = 522,2,

EXEMPLO 165



A.



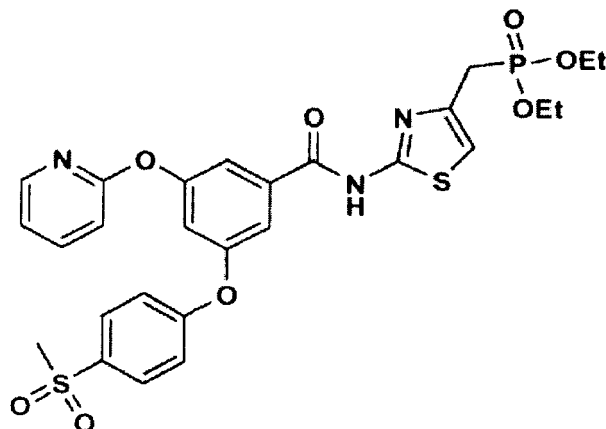
A uma solução de composto Parte A Exemplo 26 (80 mg, 0,248 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados 2-cloropiridina (0,047 mL, 0,496 mmol) e K₂CO₃ (103 mg, 0,745 mmol). A mistura de reação foi agitada a

10 120°C por 40 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. O filtrado foi diluído com MeOH, então foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 80% de A a 100% de B durante 10

15 minutos, onde A = MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para dar composto Parte A (26 mg, 27%) como um sólido

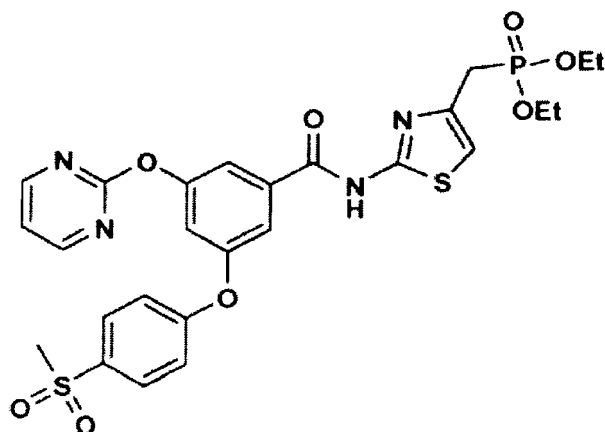
branco.

B.



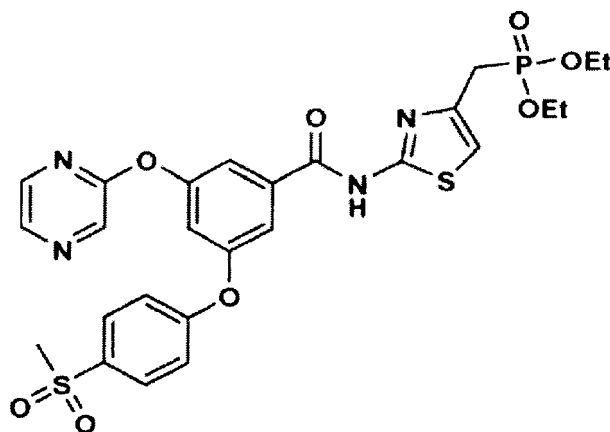
A uma solução de composto Parte A (26 mg, 0,067 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado composto Parte E Exemplo 13 (33,8 mg, 0,135 mmol), EDCI (25,9 mg, 0,135 mmol), HOBT (20,66 mg, 0,135 mmol) e DIPEA (0,035 mL, 0,202 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 dias. A mistura de reação foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para dar o composto título (11 mg, 26% de rendimento) como um óleo amarelo. $[M + H]^+ = 618,3$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (1 H, d, J=4,95 Hz), 7,95 (2 H, d, J=8,80 Hz), 7,78 - 7,84 (2 H, m), 7,71 (1 H, s), 7,20 - 7,25 (3 H, m), 7,13 (1 H, dd, J=6,87, 4,67 Hz), 7,07 (1 H, d, J=8,25 Hz), 7,04 (1 H, d, J=3,85 Hz), 4,10 - 4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, J=21,44 Hz), 3,07 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, J=6,87 Hz).

EXEMPLO 166

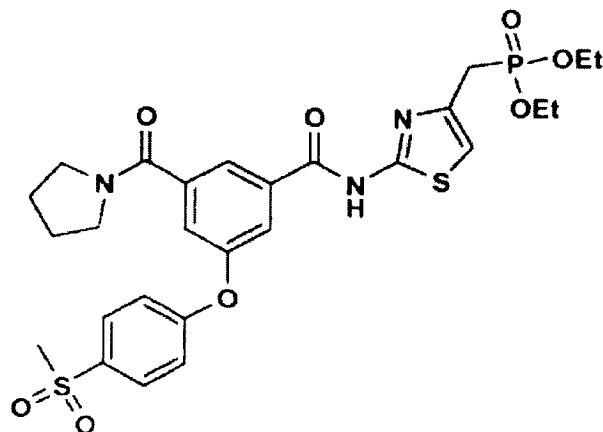


O composto título (5 mg, 24% de rendimento, óleo amarelo) foi preparado a partir de 2-cloropirimidina seguindo o mesmo procedimento geral usado para a síntese do Exemplo 165. $[M + H]^+ = 619,3$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (2 H, d, $J=4,95$ Hz), 7,88 - 7,99 (3 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,27 - 7,28 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, $J=9,35$ Hz), 7,15 (1 H, t, $J=4,95$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J=3,30$ Hz), 4,11 - 4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, $J=21,44$ Hz), 3,08 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, $J=7,15$ Hz).

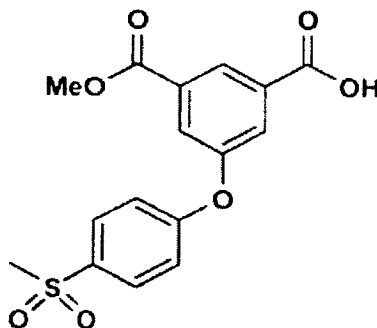
EXEMPLO 167



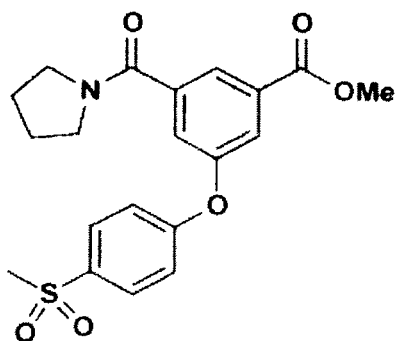
O composto título (11,5 mg, 30% de rendimento, sólido amarelo) foi preparado a partir de 2-cloropirazina seguindo o mesmo procedimento geral usado para a síntese do Exemplo 165. $[M + H]^+ = 619,3$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,54 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, $J=2,75$ Hz), 8,16 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, $J=8,80$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,25 - 7,27 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, $J=8,80$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J=3,85$ Hz), 4,10 - 4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, $J=21,44$ Hz), 3,08 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, $J=6,87$ Hz).

EXEMPLO 168

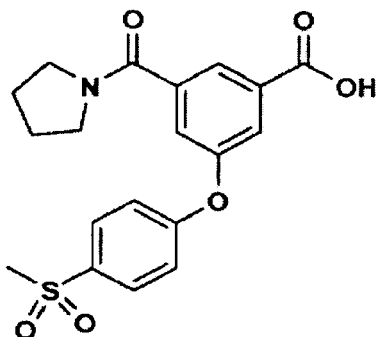
A.



A uma solução de dimetil 5-hidroxiisofalato (198 mg, 0,942 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados 1-fluor-4-(metilsulfonyl)benzeno (197 mg, 1,130 mmol) e K_2CO_3 (391 mg, 2,83 mmoles). A mistura de reação
 5 foi agitada a 120°C por 41 horas, então foi esfriada para RT e filtrada. O filtrado foi diluído com MeOH, então foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 80% de A a 100% de
 10 B durante 10 minutos, onde A = MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para prover composto Parte A (176 mg, 53% de rendimento) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 351,2$,
 B.

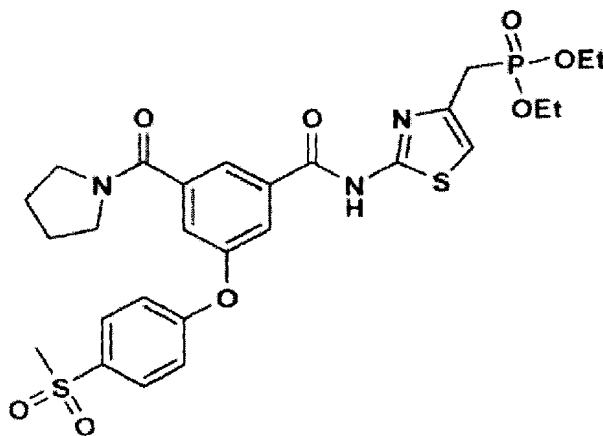


A uma solução de composto Parte A (85 mg, 0,243 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (0,243 mL, 0,485 mmol) e DMF (5,64 μL , 0,073 mmol). A mistura foi agitada em RT por 1 hora, então foi concentrada *in vacuo*. O cloreto ácido bruto foi absorvido em THF (1,0 mL) e pirrolidina (0,041 mL, 0,485 mmol) e piridina (0,059 mL, 0,728 mmol) foram adicionadas. A mistura de reação foi agitada em RT por 3 horas, então foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada com H_2O e salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para prover composto Parte B (93 mg, 95% de rendimento) como um óleo incolor. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,3$, C.



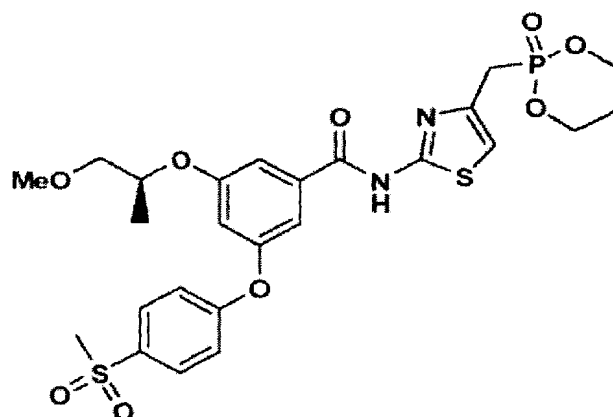
A uma solução de composto Parte B (8,5 mg, 0,021 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado NaOH aquoso 1N (0,063 mL, 0,063 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 15 horas e foi diluída com EtOAc (6 mL), acidificada com HCl aquoso 1N (0,050 mL) e separada. A camada or-

gânica foi lavada, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo* para dar composto Parte C bruto (10 mg) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,2$,
D.

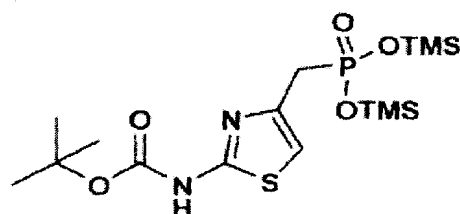


- 5 A uma solução de composto Parte C (10 mg, 0,026 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados o composto Parte E Exemplo 13 (12,9 mg, 0,051 mmol), EDCI (9,9 mg, 0,051 mmol), HOBT (7,9 mg, 0,051 mmol) e DIPEA (0,013 mL, 0,077 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 4 dias, então foi purificada diretamente através de HPLC preparativa (coluna
- 10 Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 70% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = MeOH 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeOH 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para obter o composto título (3 mg, 23% de rendimento durante 2 etapas) como um sólido branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622,3$; ^1H RMN
- 15 (500 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (1 H, s), 7,89 - 8,00 (3 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,19 (2 H, d, $J=8,80$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J=3,30$ Hz), 4,05 - 4,23 (4 H, m), 3,50 - 3,74 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, $J=21,44$ Hz), 3,09 (3 H, s), 1,85 - 2,04 (4 H, m), 1,32 (6 H, t, $J=7,15$ Hz).

EXEMPLO 169

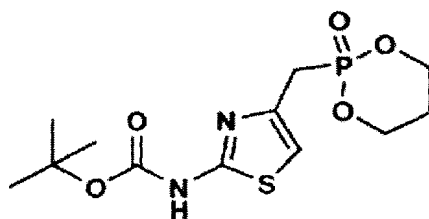


A.



A uma solução de composto Parte A Exemplo 13 (377 mg, 1,08 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) em RT sob Ar foi adicionado TMSBr (0,307 mL, 2,37 mmoles). Após agitar em RT por 15 horas, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo* sob condições escrupulosamente secas para prover composto Parte A como um óleo incolor, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

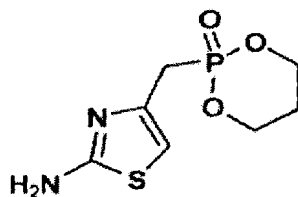
B.



A uma solução de composto Parte A em CH_2Cl_2 seco (5 mL; protegido da atmosfera por um tubo de secagem cheio com CaCl_2) foram adicionados cloreto de oxalila (0,207 mL, 2,37 mmoles) e DMF (8 μL , 0,1 mmol). Espumação considerável foi observada, eventualmente resultando na formação de um precipitado bege. Após agitar em RT por 3 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi absorvido em THF (12 mL) e esfriado para -65°C sob Ar. A esta pasta fluida foi adicionada uma solução

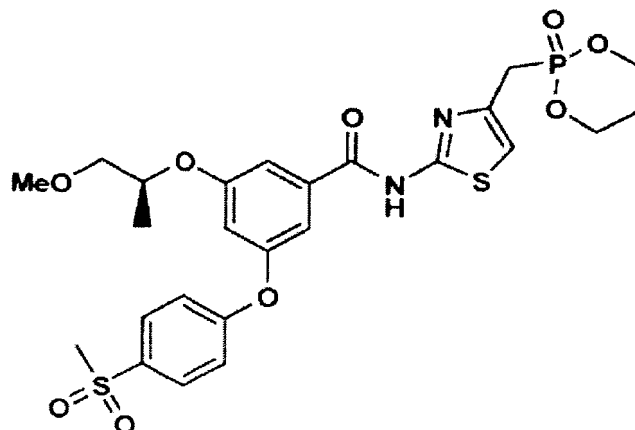
de 1,3-propanodiol (0,086 mL, 1,18 mmol) em MeCN (6 mL) durante 2 minutos e agitada por 5 minutos a -65°C . Piridina (0,183 mL, 2,26 mmoles) foi então adicionada durante 1 minuto e a mistura de reação foi deixada aquecer para RT e agitada por 16 horas em RT. A mistura foi dividida entre EtOAc e NaHSO_4 aquoso 5% (25 mL cada). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 21,2 x x 100 mm; detecção a 254 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 0% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = MeCN 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeCN 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para prover composto Parte B (71 mg, 20% de rendimento) como um sólido amorfo branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335$.

C.



A uma solução agitada de composto Parte B (71 mg, 0,21 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2 mL; protegido da atmosfera por um tubo de secagem cheio com CaCl_2) em RT foi adicionado TFA (0,5 mL). A reação foi agitada por 4 horas em RT, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em MeOH e eluído através de um cartucho de troca de íon StratoSpheres[®] SPE PL-HCO₃ MP (capacidade de 0,9 meq.) com MeOH. Concentração do eluente *in vacuo* proveu composto Parte C como um sólido amorfo branco (43 mg, 86% de rendimento). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235$.

D.



A uma pasta fluida agitada de composto Exemplo 26C (69 mg, 0,18 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) em RT sob Ar foram sucessivamente adicionados HOAt (25 mg, 0,18 mmol) e EDC (35 mg, 0,18 mmol). Uma solução transparente se formou dentro de 5 minutos. Após 30 minutos, esta solução

5 foi adicionada a uma pasta fluida de composto Parte C em THF (2 mL) em RT sob Ar, seguido por $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,016 mL, 0,43 mmol) e DMAP (2,6 mg, 0,02 mmol). Após agitar por 18 horas em RT, HPLC analítica indicou que nenhum produto tinha se formado. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e absorvida em MeCN seco (3 mL), então foi aquecida para refluxo

10 sob Ar, com o que uma solução se formou. Após 2 horas em refluxo, HPLC analítica indicou que quase toda a amina tinha sido consumida. A mistura de reação foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado (20 mL cada). A fase orgânica foi lavada com salmoura e NaHCO_3 10% aquoso, seca (Na_2SO_4) e concentrada

15 *in vacuo*. Purificação do resíduo oleoso através de HPLC preparativa (coluna Phenomenex Luna 21,2 x 100 mm; detecção a 2204 nm; taxa de fluxo = 20 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 0% de A a 100% de B durante 10 minutos, onde A = MeCN 10%/H₂O 90%/TFA 0,1% e B = MeCN 90%/H₂O 10%/TFA 0,1%) para prover composto título (35 mg, 28% de rendimento)

20 como um sólido amorfo branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597$, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (2 H, d, $J=7,1$ Hz), 7,59 (1 H, s), 7,42 (1 H, s), 7,17 (2 H, d, $J=8,80$ Hz), 6,85 (2 H, m), 4,73 (1 H, m), 4,35 (2 H, m), 4,12 (2 H, m), 3,66-3,51 (3 H, m), 3,41 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 1,92-1,72 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, $J=6,0$ Hz).

ENSAIOS PARA ATIVAÇÃO DE GLICOCINASE

Os compostos de fórmula I da invenção ativam glicocinase. Ensaios que podem ser usados no teste de compostos de fórmula I da invenção na ativação de glicocinase são conhecidos na técnica tal como aqueles descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.320.050, 6.384.200 e 6,610,846 e WO 2004/052869 e em Castellano, A.L., Dong, H., Fyfe, M.C.T., Gardner, L.S., Kamikozawa, Y. e outros (2005) "Glucokinase activating ureas", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15:1501-1504, and Grimsby, J., Sarabu, R., Corbett, W.L., Haynes, N-E., Bizzarro, F.T., Coffey, J.W., Guertin, K.R., Hilliard, D.W., Kester, R.F., Mahaney, P.E., Marcus, L., Qi, L., Spence, C.L., Teng, J., Magnuson, M.A., Chu, C.A., Dvorozniak, M.T., Matschinsky, F.M., Grippo, J.F. (2003) "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", *Science*, 301:370-373.

Em geral, compostos da presente invenção, tal como compostos particulares descritos nos exemplos que seguem, foram identificados aumentar a atividade de glicocinase em concentrações equivalentes a, ou mais potentemente do que, 10 μ M, de preferência 10 μ M, com mais preferência 1 μ M, deste modo demonstrando compostos da presente invenção como aumentadores especialmente eficazes de atividade de glicocinase. Potências podem ser calculadas e expressas ou como EC₅₀ (concentração para atingir 50% de ativação integral) e/ou a ativação percentual máxima acima da base, e refere-se à atividade medida empregando o sistema de ensaio descrito acima.

ENSAIO E DADOS BIOLÓGICOS

Compostos de fórmula I da invenção, incluindo compostos descritos nos Exemplos, foram testados no ensaio que segue e foram mostrados ser ativadores de glicocinase.

Ensaio Enzimático em Tandem de Glicocinase

Atividade enzimática de glicocinase humana (GK) foi medida através da incubação de GK, ATP e glicose por períodos de tempo diferentes seguido por extinção com EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético). Quantidades relativas de produto glicose-6-fosfato (G6P) foram medidas en-

tão realizando um ensaio de detecção usando G6P desidrogenase e medindo a conversão de ThioNAD (dinucleotídeo de tio-nicotinamida adenina) em ThioNADH (dinucleotídeo de tio-diidronicotinamida adenina) em um comprimento de onda de 405 nm. Esta reação enzimática 'não-acoplada' é chamada ensaio em 'tandem' de GK. Ativação de GK por compostos pode ser avaliada usando este ensaio. O protocolo de ensaio em tandem de GK descrito abaixo foi seguido usando uma faixa de concentrações de composto ativados de a partir de 0 a 100 μM a 5 e 12 mM de glicose. Glicocinase de comprimento integral humana (GK, 15 nM) foi incubada com 5 ou 12 mM de glicose em uma placa de microtitulação preta de 384 cavidades com um fundo transparente. Para iniciar reação de GK, magnésio-ATP (3 mM de concentração final) foi adicionado a um tampão de GK (condições de tampão final de 25 mM de tampão de HEPES, pH 7,1, contendo ditiotritoal a 1 mM e DMSO 5%). O volume de reação total era 20 μL . A reação foi deixada prosseguir por dez minutos e foi então extinta com EDTA 5 μL ; 45 mM final). Os componentes da reação de detecção, ThioNAD e G6PDH (glicose-6-fosfato desidrogenase) (concentrações finais de 650 μM e 3,33 Unidades, respectivamente), foram então adicionados juntos em um volume de 25 μL , (para dar um volume total de 50 μL). Medições de absorbância foram feitas a 405 nm em uma leitora de placa de absorbância Spectramax Plus 384 (Molecular Devices). Absorbância foi lida, níveis de glicose-6-fosfato de base foram subtraídos, após o que ativação foi calculada como porcentagem de atividade de controle. Atividade de controle foi determinada usando GK na presença de veículo (DMSO), com glicose-6-fosfato de base subtraída. Glicose-6-fosfato de base foi determinada através de pré-extinção de GK com EDTA antes do início da reação com ATP.

Expressão e Purificação de GK Humana

GK hepática humana de comprimento completo (não-marcada) foi expressa em células BL21 STAR (DE3)pLys (Invitrogen) a 25°C conforme descrito por Mookhtiar e outros (1). A proteína foi purificada essencialmente conforme descrito por Lange (2) com uma ligeira modificação. Resumidamente, os peletes de célula foram lisados através de três rodadas de conge-

lamento e descongelamento, centrifugadas a 15000 g para clarificação e precipitadas com 40-65% de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. O pelete resultante foi ressuspensão em tampão, dialisado e aplicado diretamente a uma coluna Q-Sepharose (Sigma) seguido por eluição com um gradiente de KCl de 100-600 mM linear. Frações contendo GK foram agrupadas, dialisadas da noite para o dia vs. Hepes 25 mM pH 7,2/1 mM de MgCl_2 / 1 mM de EDTA/0,1M de KCl/ 1 mM de DTT, então dialisadas novamente com o mesmo tampão com 10% de glicérol adicionados.

REFERÊNCIAS

1. Mookhtiar, K.A., Kalinowski, S.S., Brown, K.S., Tsay, Y.H., Smith-Monroy, C., and Robinson, G.W. (1996) "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677,
2. Lange, A.J., Xu, L.Z., Van Poelwijk, F., Lin, K., Granner, D.K., and Pilkis, S.J. (1991) "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163,

Dados biológicos para Exemplos selecionados são mostrados na tabela abaixo.

Nº do Exemplo	EC ₅₀ (nM) com Glicocinase Humana @ 12 mM de Glicose
169	9
51	15
82	18
137	21
50	22
122	23
145	24
33	26
37	34
163	38
54	49
32	65

Nº do Exemplo	EC ₅₀ (nM) com Glicocinase Humana @ 12 mM de Glicose
29	98
148	178
22	402
112	428
113	437
139	467
116	469
134	476
84	492
56	534
44	564

Para os outros exemplos, os valores de EC₅₀ não puderam ser calculados a partir das curvas de ativação, então os dados de ativação máximos (expressos como a% de ativação básica) para alguns Exemplos selecionados são mostrados na tabela abaixo.

Nº do Exemplo	Ativação Máxima (%) Glicocinase Humana @ 12 mM de Glicose
121	126%
65	162%
35	133%
79	133%
86	141%
123	135%
74	142%
23	150%

5 Estudos *In Vivo*: Teste de Tolerância à Glicose Oral (OGTT)

Testes de tolerância à glicose oral foram realizados em camundongos C57BL/6J DIO (obesos induzido por dieta) alimentados com uma dieta com muita gordura (60% kcal de gordura) por 26 semanas antes do experimento. Os camundongos foram deixados em jejum da noite para o dia

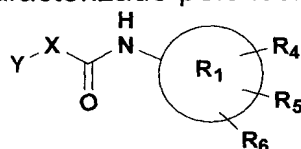
- antes do uso para experimentos. Um composto ou veículo de teste (ou 1) 40% de PEG 400 + 10% de Cremophore + 50% de água ou 2) 10% de dimetil acetamida + 10% de etanol + 1-% de Cremophore + 70% de água) foi dado oralmente 60 minutos antes da administração oral de uma solução de
- 5 glicose em uma dose de 2 g/kg de peso do corpo (teste de tolerância à glicose oral; OGTT). Níveis de glicose no sangue foram medidos de amostras de sangue da cauda obtidas em pontos de tempo diferentes antes e após administração de glicose (tempo de curso de 2 horas). Uma curva de tempo de glicose no sangue foi gerada e a mudança da área-sob-a-curva da linha
- 10 de base (ΔAUC) de 0-120 foi calculada (o tempo de administração de glicose sendo zero).

Os exemplos na tabela abaixo reduziram níveis de AUC de glicose em um teste OGTT em camundongos DIO conforme acima descrito.

Exemplo N°	Redução em Glicose AUC em dose de 30 mg/kg
37	88%
148	60%
145	71%
54	68-82%
29	66-78%
44	62-80
32	79% @ 30 μ mol/kg
82	44% @ 10 μ mol/kg

REIVINDICAÇÕES

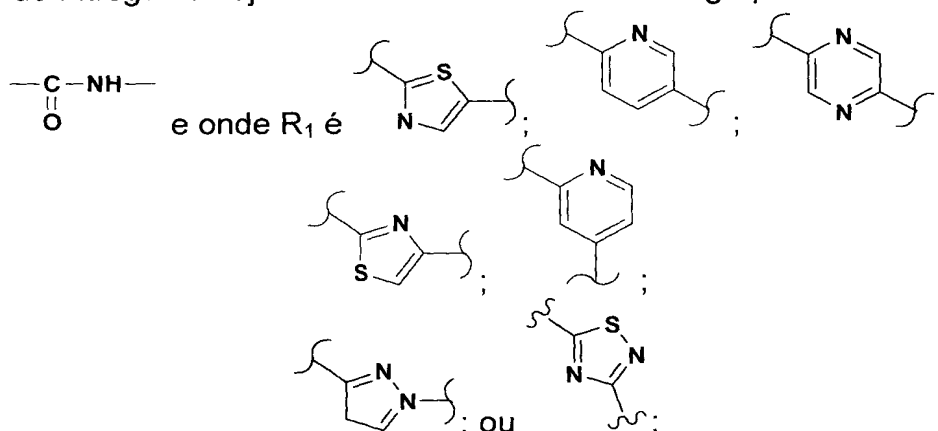
1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



I

onde

5 R_1 é uma heteroarila substituída por R_4 e opcionalmente substituída com um ou dois substituintes R_5 e R_6 , onde a dita heteroarila possui um átomo de nitrogênio adjacente ao átomo unindo o dito grupo heteroarila a



R_4 é selecionado do grupo consistindo em

$-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$,

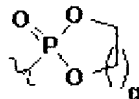
ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$,

10 ou $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-O-PO(OR_7)R_9$,

ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10}$,

ou $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO-(R_9)R_{10}$;

R_7 e R_8 são iguais ou diferentes e são alquilas selecionadas independentemente, ou R_7 e R_8 podem ser ciclizados em um anel



15 onde $q = 1-3$

R_9 e R_{10} são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

ou R_9 e R_{10} podem ser ciclizados em um anel



onde $q = 1-3$ ou onde $q = 1-3$

ou R_7 e R_9 podem ser ciclizados em um anel



onde $q = 1-3$ ou onde $q = 1-3$

5

Z é selecionado do grupo consistindo em uma ligação, alquilenos, alquênios, O, S ou SO_2 ;

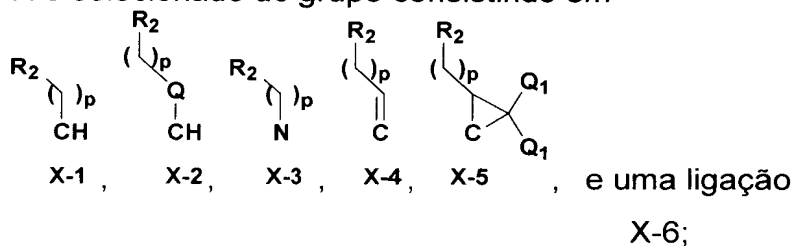
m é 0, 1 ou 2, contanto que quando Z for O, S ou SO_2 , m seja 1 ou 2;

10

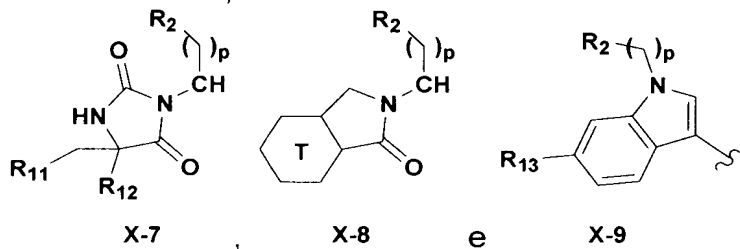
n é 1 ou 2;

R_5 e R_6 são iguais ou diferentes e são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, halogênio e carboxi ou está ausente;

X é selecionado do grupo consistindo em



15 e quando Y estiver ausente, X é



R_2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, alquinila e alquênica;

p é 0 ou 1;

Q é selecionado do grupo consistindo em O, $S(O)_q$ e CO onde q

20 é 0, 1 ou 2;

Q_1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e flúor;

R_{11} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, arila e heteroarila;

R_{12} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior ou R_{11} e R_{12} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquila de 5 a 7 átomos de carbono;

R_{13} é selecionado do grupo consistindo em halo, nitro, amino, ciano, metila, trifluormetila, hidróxi, metóxi, trifluormetóxi, metiltio, metil-sulfinila ou metilsulfonila;

T é selecionado do grupo consistindo em arila e heteroarila;

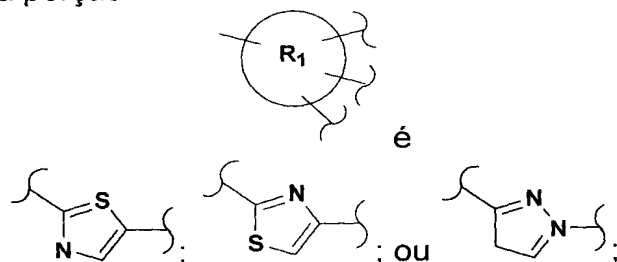
Y é $R_3-(CH_2)_s-$ ou está ausente;

R_3 é selecionado do grupo consistindo em arila e heteroarila;

$S = 0$ ou 1 ;

todos seus estereoisômeros, um éster pró-fármaco do mesmo o um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção



ou Z é alquilenos ou alquilenos, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com hidroxila, alcóxi, aminoalquila, aminoaralquila, aminoet-eroaralquila, aminoarila, aminoeteroarila ou carbóxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$ onde Z é alquilenos ou alquilenos; ou

R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$ onde Z é uma ligação e n é 1 ou 2; ou

R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$ onde Z é uma ligação e n é 1 ou 2; ou

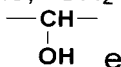
R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO-(OR_7)R_9$ ou R_4 é $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10}$,

onde Z é O; e

m é 1 ou 2.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que

m é 0 e Z é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$ ou



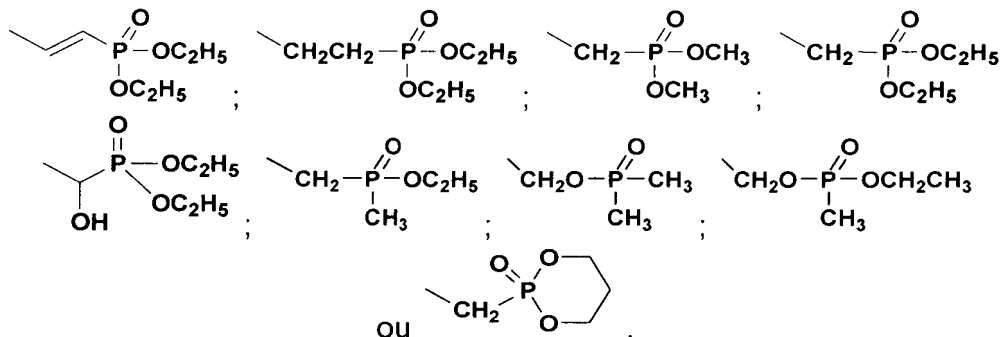
R_5 e R_6 são cada um H;

R_7 é alquila; e

10 R_8 é alquila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que

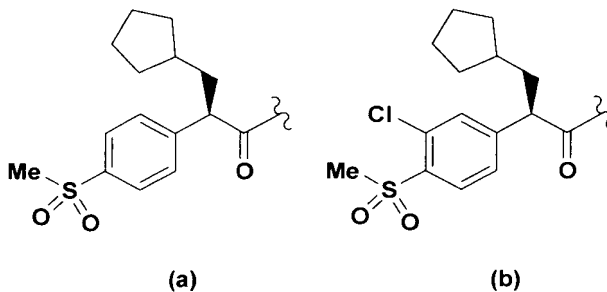
R_4 é

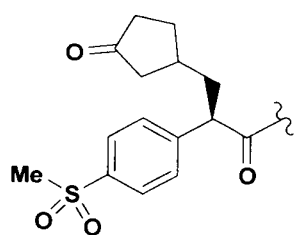


15 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é arila ou heteroarila e onde R_5 e R_6 são cada um H.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que inclui:

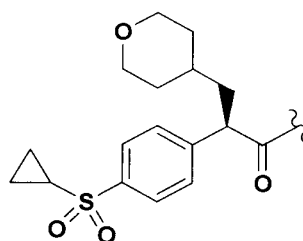
Y-X-CO- é





(c)

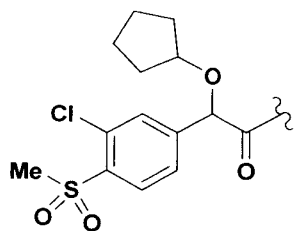
, ou



(d)

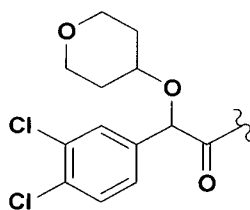
; ou

Y-X-CO- é



(e)

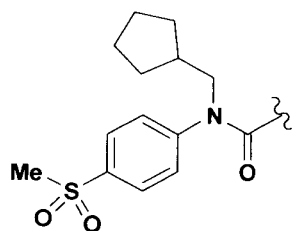
ou



(f)

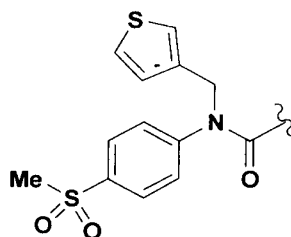
; ou

Y-X-CO- é



(g)

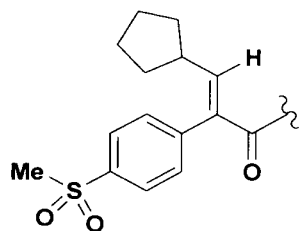
ou



(h)

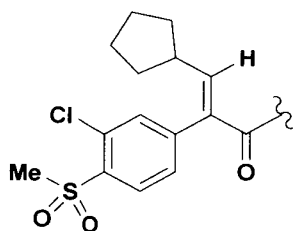
; ou

Y-X-CO- é



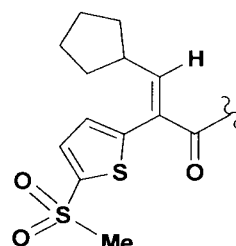
(i)

,



(j)

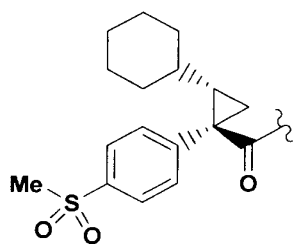
, ou



(k)

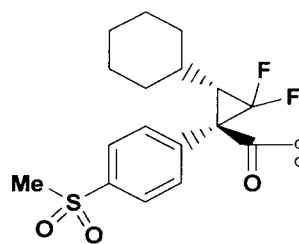
; ou

Y-X-CO- é



(l)

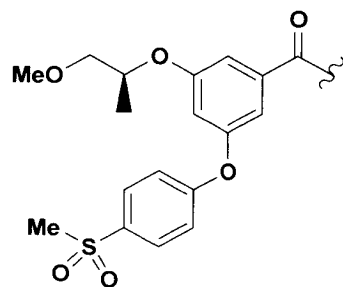
ou



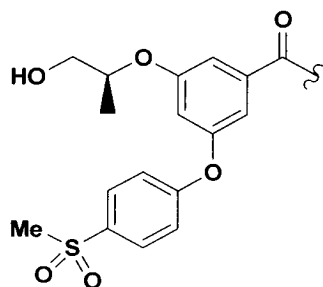
(m)

; ou

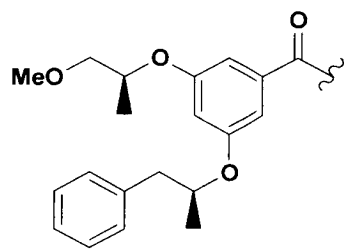
Y-X-CO-é



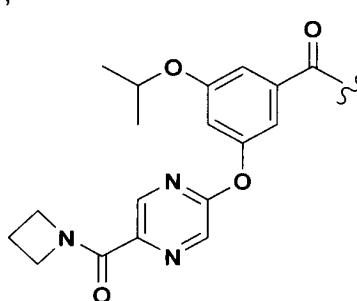
(n)



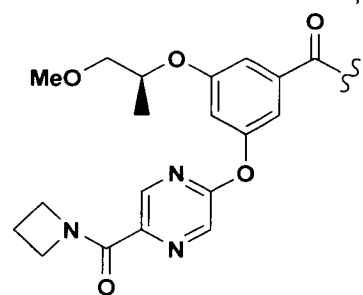
(o)



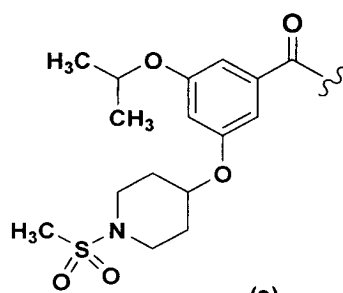
(p)



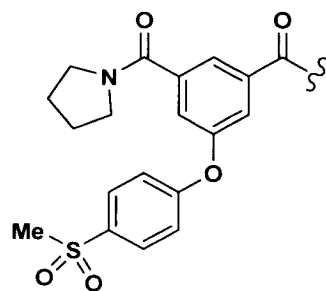
(q)



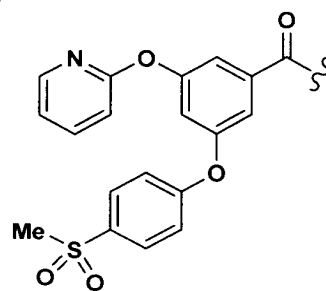
(r)



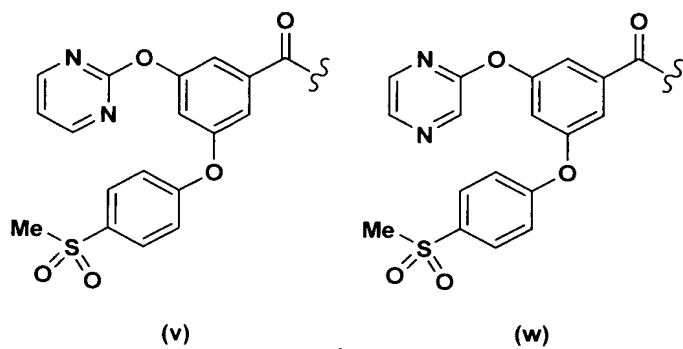
(s)



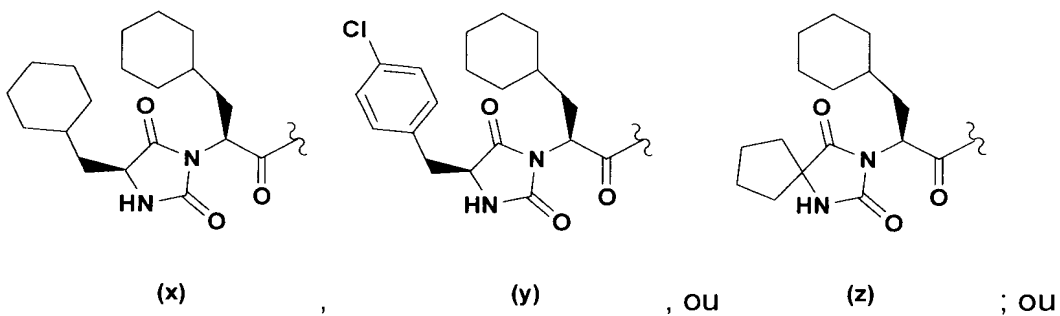
(t)



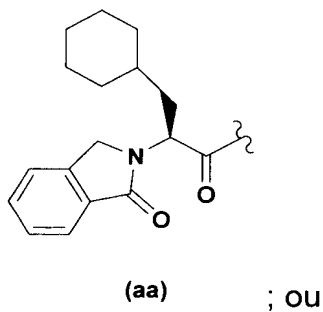
(u)



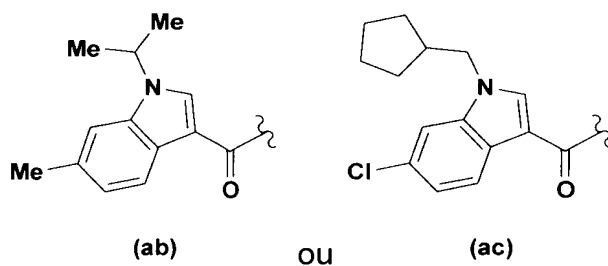
Y-X-CO- é



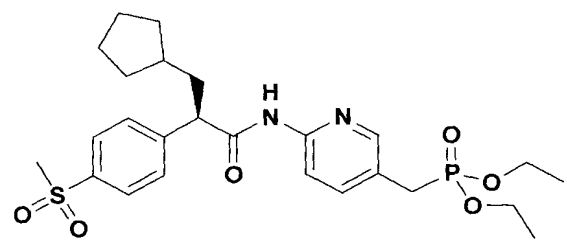
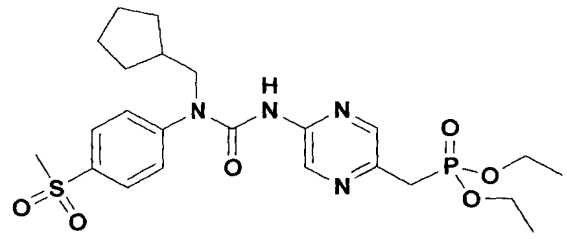
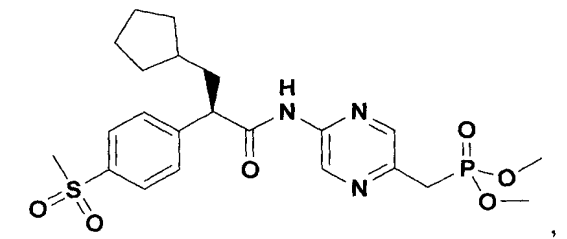
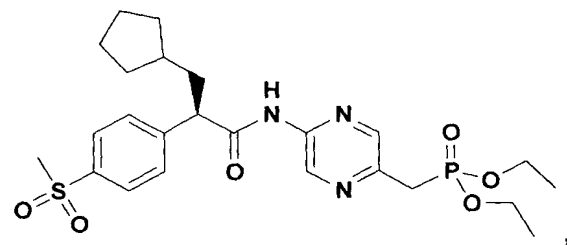
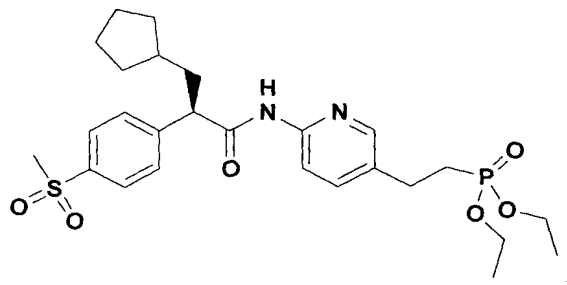
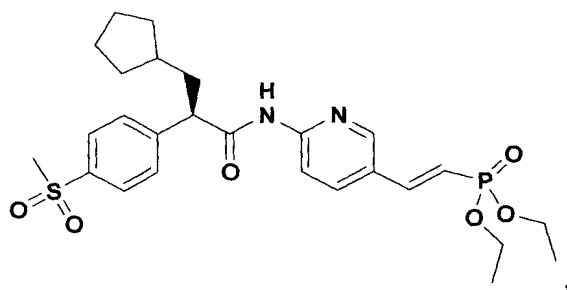
Y-X-CO- é

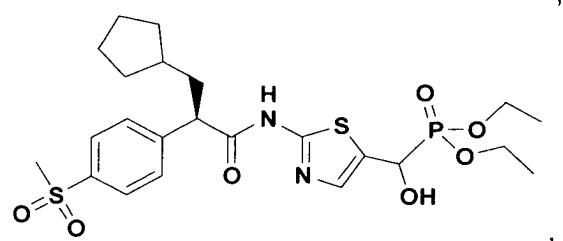
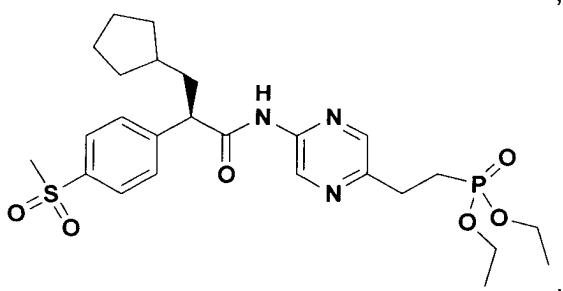
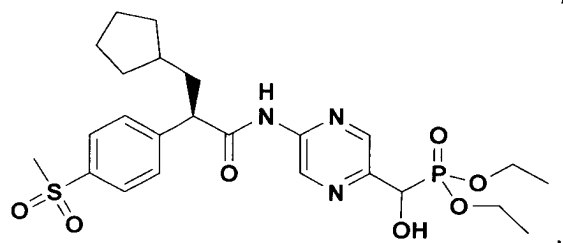
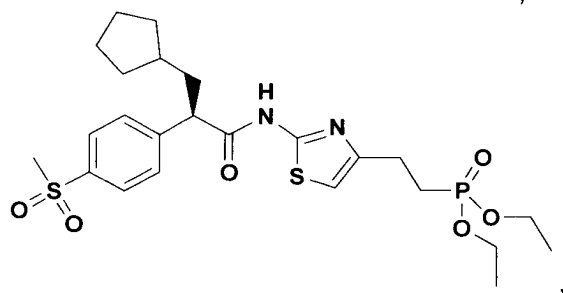
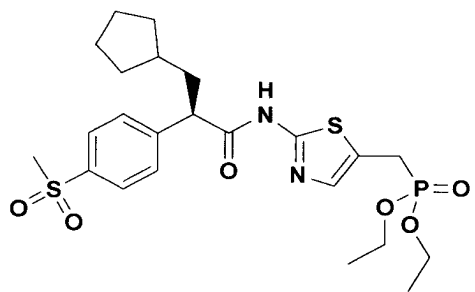
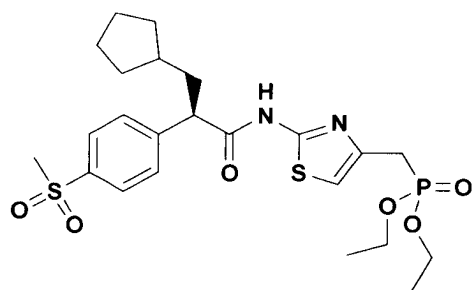


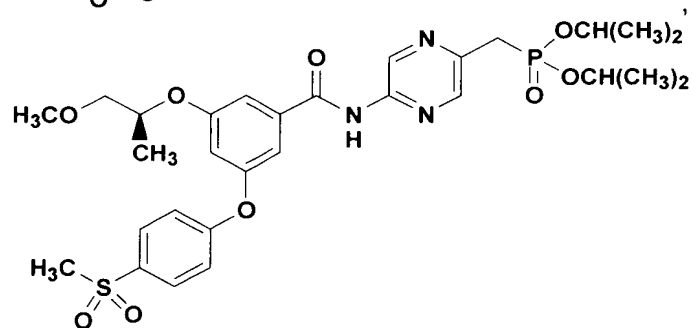
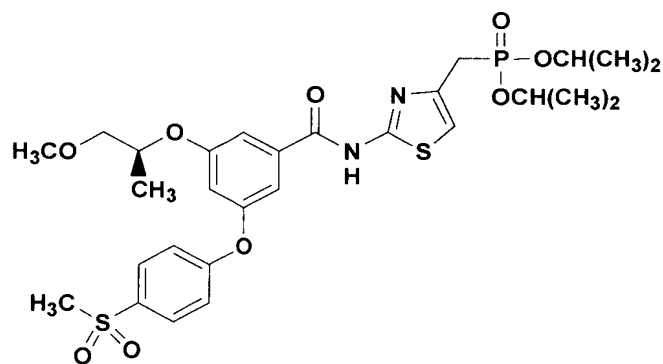
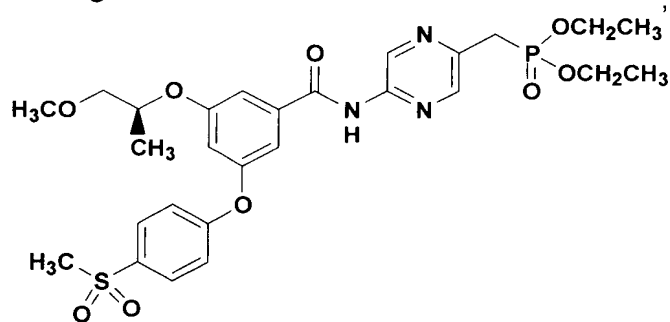
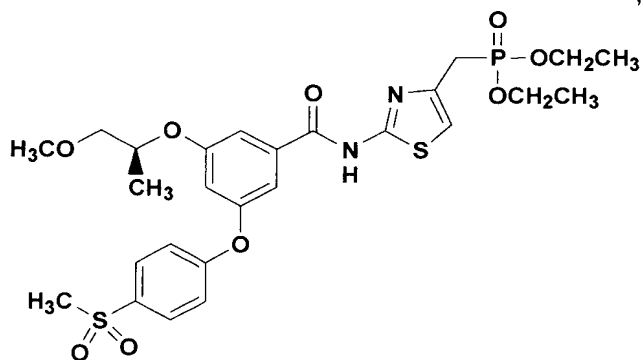
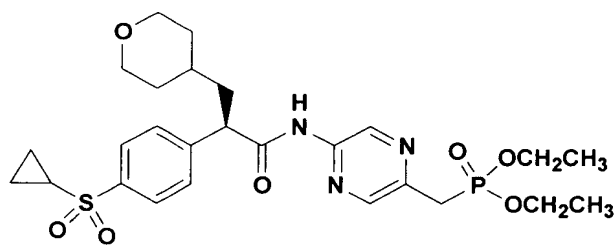
Y-X-CO- é

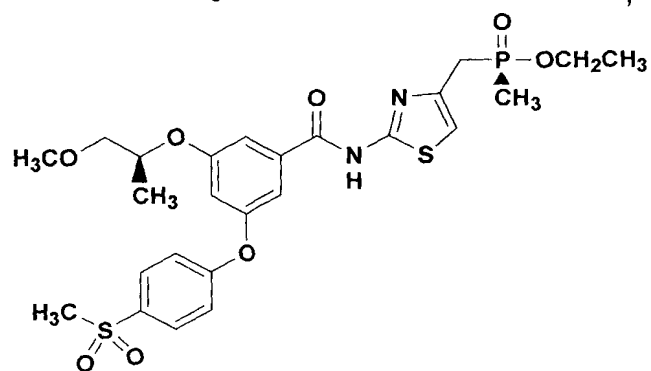
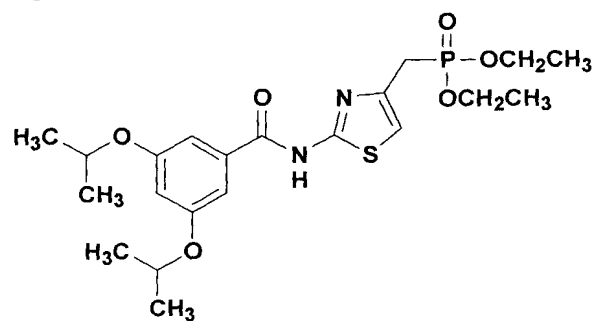
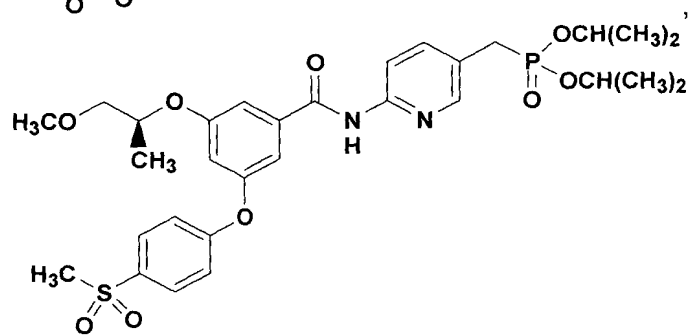
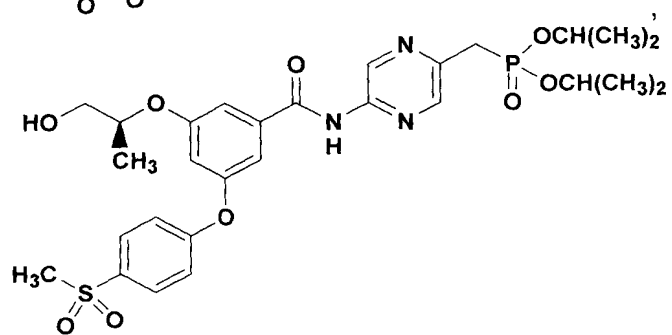
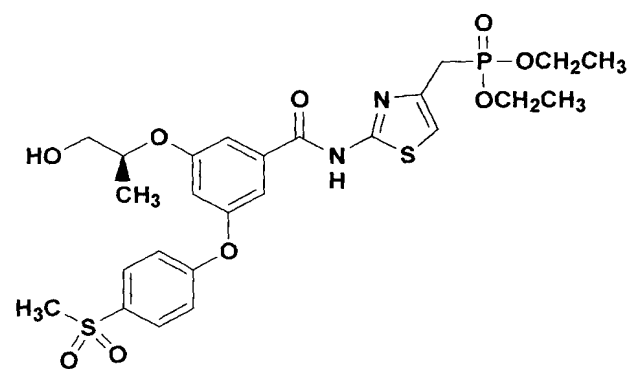


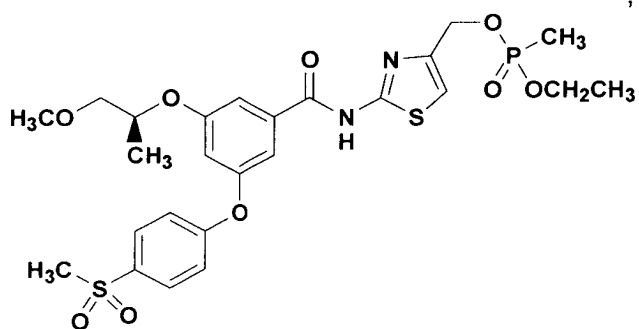
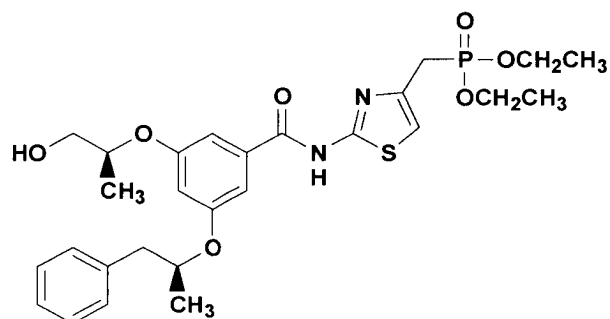
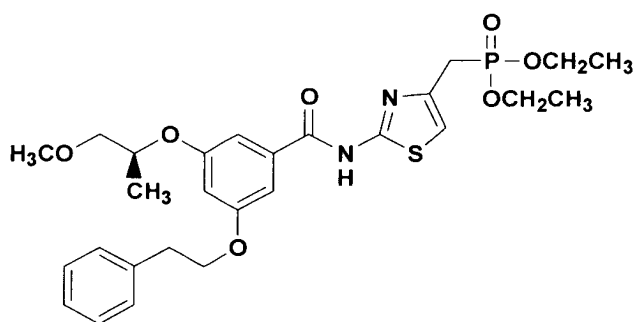
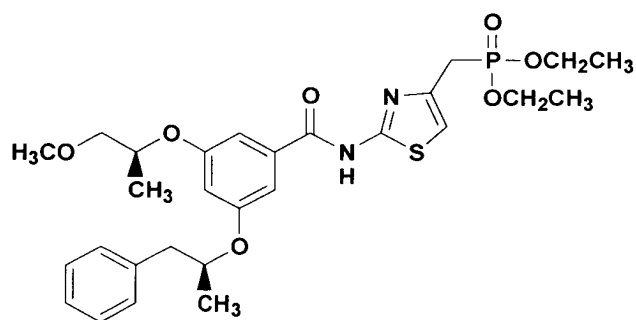
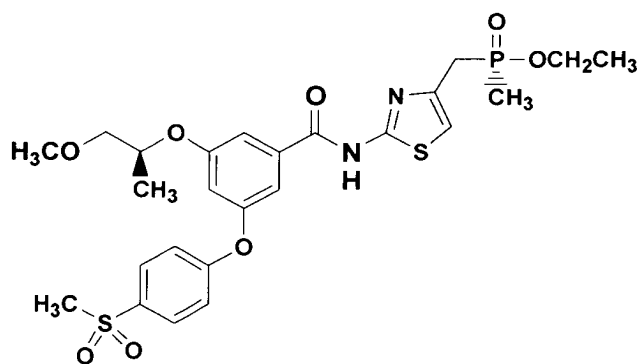
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
5 pelo fato de que o composto é

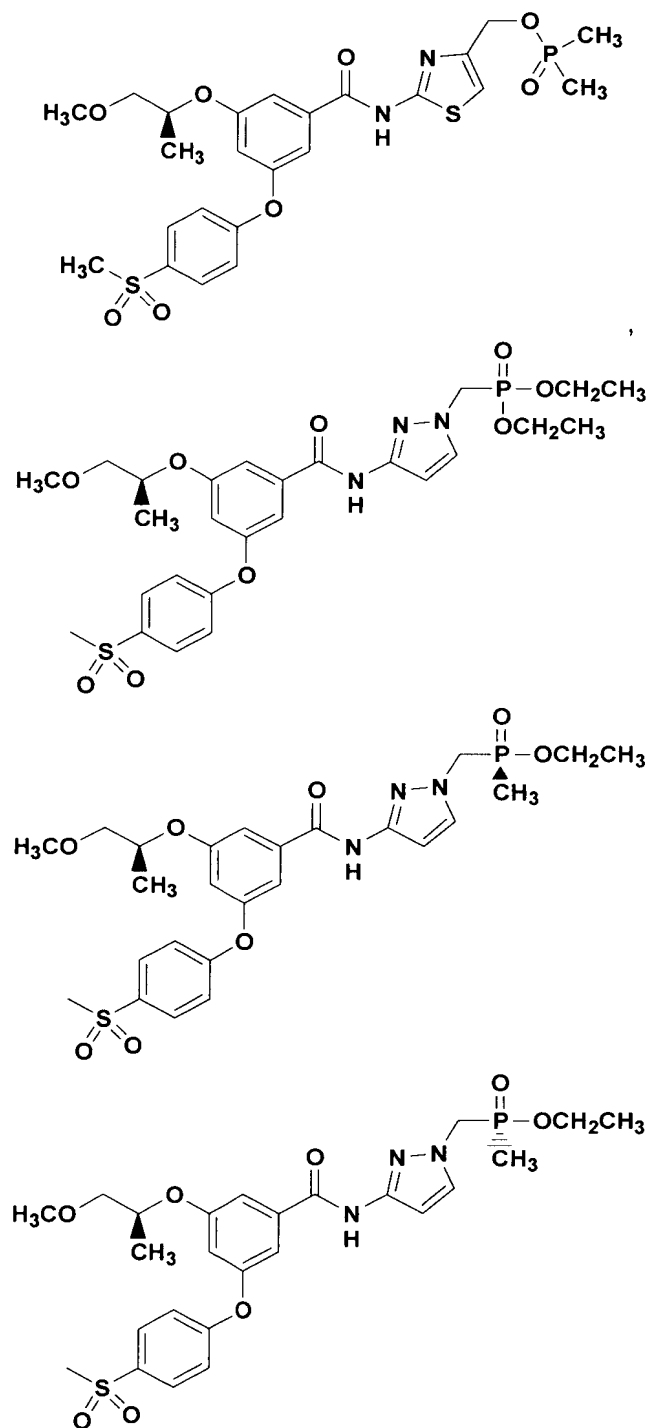


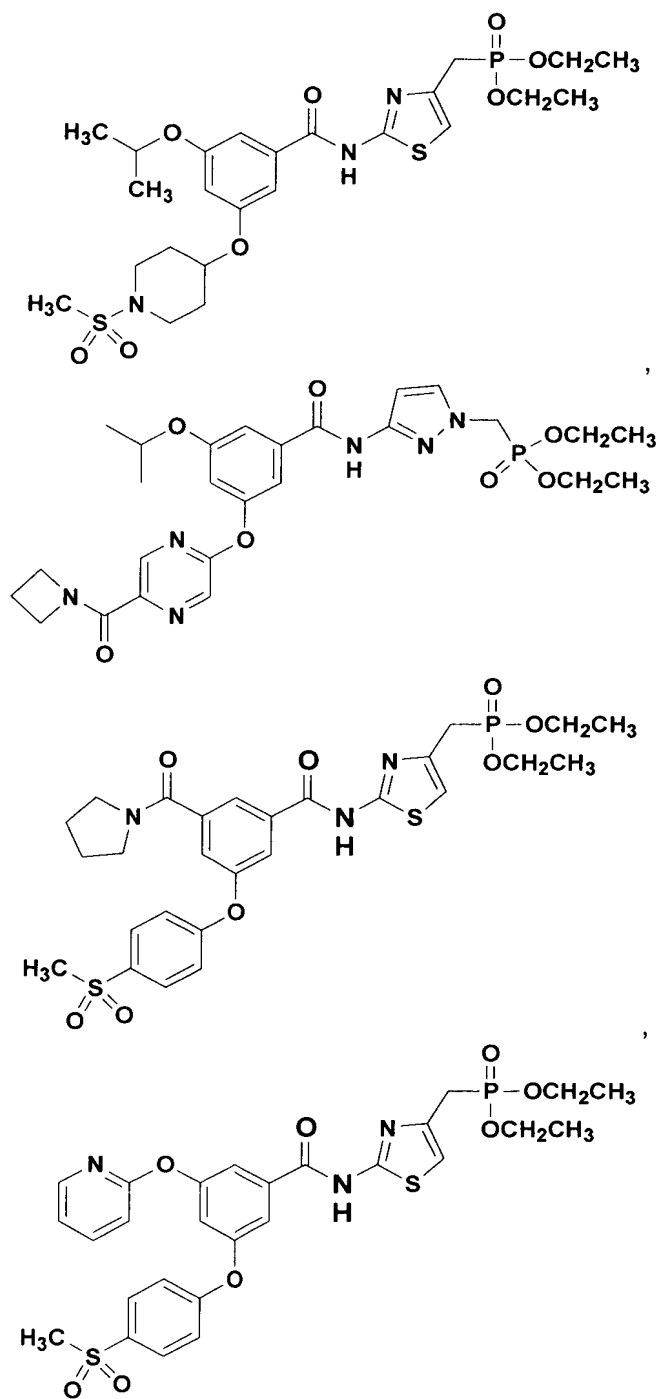


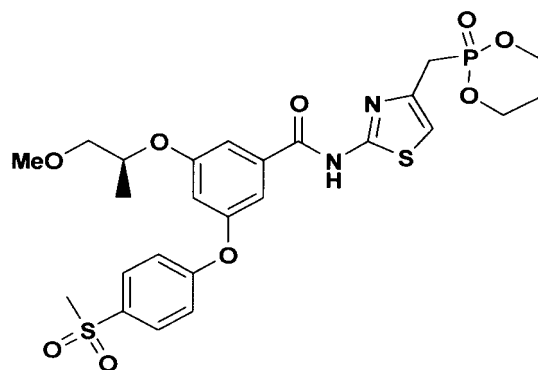
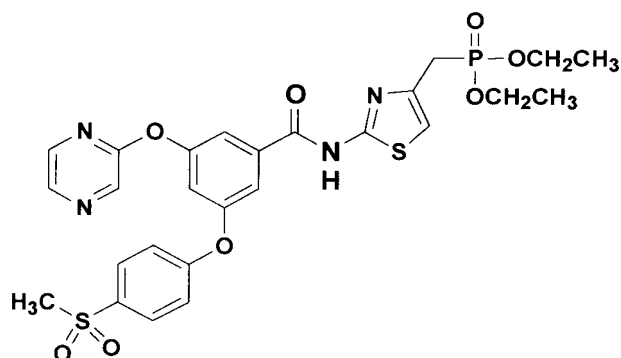
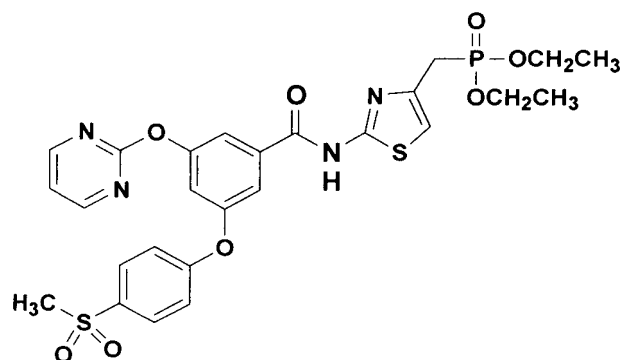












, ou

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 sozinho ou em combinação com outro agente terapêutico que é um agente antidiabético, agente anti-hiperglicêmico, agente anti-hiperinsulinêmico, agente antirretinopático, agente antineuropático, agente antinefropático, agente antiaterosclerótico, agente anti-infectivo, agente anti-isquêmico, agente anti-hipertensivo, agente antiobesidade, agente antidislipidêmico, agente anti-hiperlipidêmico, agente anti-hipertrigliceridêmico, agente anti-hipercolesterolêmico, agente anti-isquêmico, agente anticâncer, agente antitumorotóxico, agente antirrestenótico, agente antipancreático, agente de diminuição de lipídeo, supressor de apetite, agente de aumento da memória

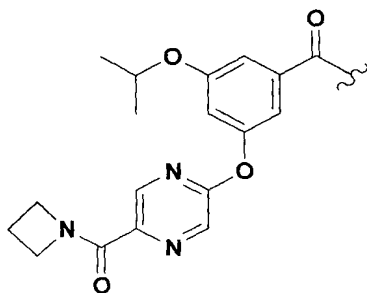
ou agente cognitivo e um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10. Uso de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na produção de uma composição farmacêutica para tratamento, prevenção ou diminuição da progressão de uma doença requerendo terapia de ativador de glicocinase

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença é diabetes, hiperglicemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferida retardada, aterosclerose e suas sequelas, função cardíaca anormal, isquemia miocárdial, derrame, Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixo, LDL alto, isquemia não-cardíaca, infecção, câncer, restenose vascular, pancreatite, doença neurodegenerativa, distúrbios de lipídeo, prejuízo cognitivo e demência, doença óssea, lipodistrofia associada à protease do HIV e glaucoma.

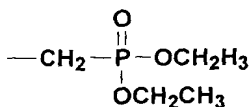
12. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na produção de uma composição farmacêutica para tratamento de diabetes do Tipo II.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y-X-CO é

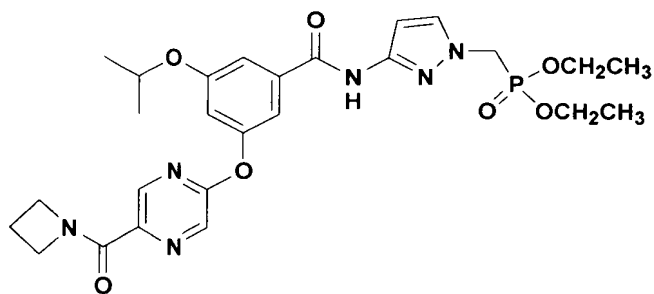


e/ou

R₄ é

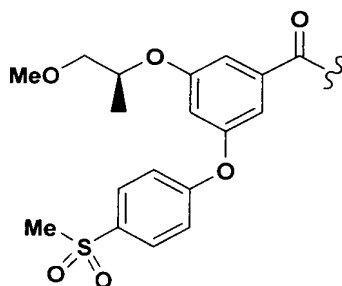


14. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura



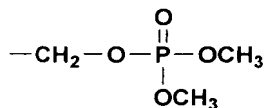
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y-X-CO é

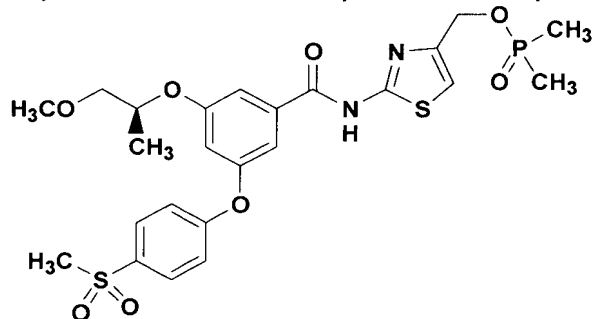


e/ou

5 R₄ é



16. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura

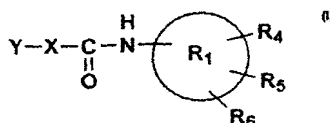


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

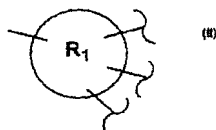
RESUMO

Patente de Invenção: "ATIVADORES DE GLICOCINASE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a compostos que são ativadores de fosfonato e fosfinato e então são úteis no tratamento de diabetes e doenças relacionadas e têm a estrutura da Fórmula (I),



onde a Fórmula (II)



é um anel heteroarila; R_4 é $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-PO(OR}_7\text{)(OR}_8\text{)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-PO(OR}_7\text{)R}_9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-OPO(OR}_7\text{)R}_9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-OPO(R}_9\text{)(R}_{10}\text{)}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-PO(R}_9\text{)(R}_{10}\text{)}$; R_5 e R_6 são independentemente selecionados de H, alquila e halogênio; Y é $\text{R}_7(\text{CH}_2)_s$ ou está ausente; e X, n, Z, m, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e s são conforme aqui definido; ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Um método para tratamento de diabetes e doenças relacionadas empregando os compostos acima é também